

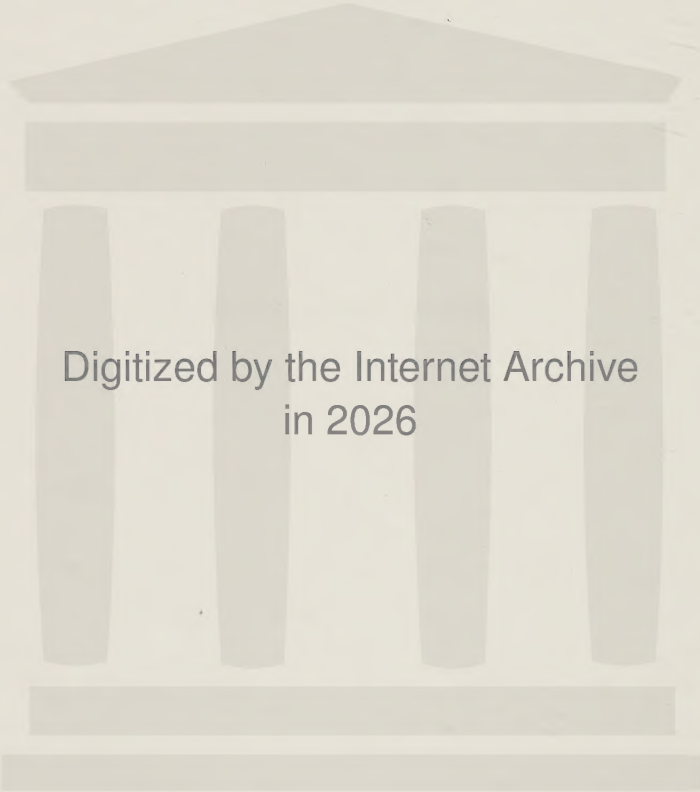
**Untersuchungen
über die Allophlogistie der Haut
mit dem Lipopolysaccharid - Hauttest
bei rheumatischen Krankheiten**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizin
der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Renate Steinke aus Berlin

1975

Meiner lieben Mutter



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik für Rheumakranke Bad Kreuznach

Untersuchungen
über die Allophlogistie der Haut
mit dem Lipopolysaccharid-Hauttest
bei rheumatischen Krankheiten

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizin
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Renate Steinke aus Berlin

Mainz

1975



Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. Straub
Referent: Professor Dr. A. Gamp
Korreferent: Professor Dr. P. Schölmerich

Inhaltsübersicht

Die Bedeutung von Hautreaktionen für die Prüfung der Reaktionslage des Organismus	Seite 1
Testverfahren	Seite 1
Die Allophlogistie	Seite 1
Die Anwendbarkeit der Lipopolysaccharide Pyrexal und Piromen	Seite 1/2
Untersuchungen verschiedener Autoren mit Lipopolysacchariden	Seite 2
Die Allophlogistie bei verschiedenen Krankheiten	Seite 3
Prüfung der antiphlogistischen Wirkung von Substanzen mittels des Lipopolysaccharid- Hauttests	Seite 7
Eigene Untersuchungen	Seite 8
Chronische Polyarthrit	Seite 8
Spondylitis ankylopoetica	Seite 10
Osteochondrose und Spondylose der Wirbelsäule	Seite 10
Methodik	Seite 11
Erläuterung des Patientenkollektivs	Seite 13
Die Anwendung des Lipopolysaccharids Pyrexal	Seite 15
Messung der induzierten entzündlichen Hautveränderungen	Seite 15
des Infiltrationsindex mit dem Cutimeter	Seite 15
der Erythemgröße mit Vangophan- Papier und dem Planimeter	Seite 15
Richtlinien der Kontrolluntersuchungen	Seite 15
Statistisch bedeutungsvolle Werte	Seite 16
Darstellung der vier angewandten statistischen Verfahren	Seite 16
Ergebnisse	Seite 22
Strichdiagramme	Seite 22
Korrelationsdiagramme	Seite 26

Einfache Varianzanalyse mit anschließendem Test nach Scheffé für die Gruppen 1 bis 4, 6 und 7

Seite 34

T- Test für verbundene Stichproben für die Gruppen 5 und 1

Seite 40

Zusammenfassung

Seite 41

Einführung und bisherige Untersuchungen in der Literatur

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Ergebnisse basieren auf der Prüfung der Allophlogistie bei sieben Untersuchungsgruppen: Gesunden, Patienten mit chronischer Polyarthrit, Spondylitis ankylopoetica, Osteochondrose und Spondylose der Wirbelsäule, mittels intracutaner Injektion des Lipopolysaccharids Pyrexal.

Die erste Fragestellung betrifft die Untersuchungsmethode: Ergeben sich beim einzelnen reproduzierbare Resultate oder sind die Spontanschwankungen zu groß? Weiter werden die Ergebnisse bei Gesunden sowie die Größe der Schwankungsbreite bzw. Spannweite ausgewertet.

Die klinische Fragestellung bezieht sich auf Unterschiede in der Entzündungsbereitschaft der Haut zwischen degenerativen rheumatischen Erkrankungen, in diesem Fall der Osteochondrose und Spondylose der Wirbelsäule, und entzündlichen rheumatischen Leiden. Weitere Untersuchungen betreffen mögliche Zusammenhänge zwischen der Entzündungsbereitschaft der Haut, repräsentiert durch die mittels Pyrexal induzierte Erythemgröße, den Infiltrationsindex, die Erythemdauer und die Infiltrationsdauer, und klinischen Kriterien der beiden entzündlich rheumatischen Erkrankungsformen. Geprüft wurden der Einfluß des Alters der Probanden, weiter die klinischen Kriterien der entzündlichen Erkrankungsformen, angezeigt durch Aktivität des Prozesses, Stadium der Krankheit, Dauer der Erkrankung und Grad der Dysproteinämie. Darüber hinaus wurde erörtert, ob sich die Entzündungsbereitschaft der Haut bei entzündlich rheumatischen Leiden unter der Behandlung mit antiphlogistischen Medikamenten, unter anderem mit Corticosteroiden, verändert.

Zwecks Klärung dieser Fragenkomplexe wurden vier statistische Verfahren angewandt: Einzeichnung der Ergebnisse in Strichdiagramme, Darstellung der Beziehung zwischen zwei Variablen durch Korrelationsdiagramme, Prüfung auf Unterschiede zwischen den Gruppen mittels einfacher Varianzanalyse und Test nach Scheffé sowie Durchführung des t-Tests für verbundene Stichproben für die Gruppen, die einer zweimaligen Pyrexal-Injektion unterzogen wurden.

Die Untersuchung der Reaktionslage des Organismus mittels der Haut ist ein schon lange geübtes Verfahren. Es wird bei der Allergieforschung, außerdem zur Feststellung der Abwehr- bzw. Reaktionslage angewandt. Hierbei wird unterschieden zwischen cutanen, percutanen, subcutanen und intracutanen Testverfahren. Zu den intracutanen Untersuchungen zählen der Schick- Test zur Ermittlung von Diphtherie- Antitoxinen und der Dick- Test, der mittels Scharlachstreptokokken-Toxin der Prüfung der Scharlach-empfindlichkeit dient.

Intracutane Tests zur Untersuchung der Allophlogistie wurden 1959 von Heilmeyer und Krause erstmals mit dem Lipopolysaccharid Pyrexal vorgenommen. Unter Allophlogistie versteht man die Änderung der Reizantwort auf einen

Entzündungsreiz der Haut unter dem Einfluß einer im Körper ablaufenden chronischen oder akuten Entzündung.⁸⁾ Den Entzündungsreiz kann man auch durch Pironen verursachen, in beiden Fällen handelt es sich um Lipopolysaccharide, die sich sehr ähneln.

Pyrexal ist ein hoch gereinigtes, pyrogenes Lipopolysaccharid aus dem für Menschen apathogenen Salmonella- Keim Abortus equi, der auf synthetischem Nährboden gezüchtet wird. Es ist wasserlöslich, wird in Trockenampullen abgefüllt und ergibt in Abhängigkeit von der Konzentration mehr oder weniger opaleszente Lösungen.²⁰⁾ Der Lipoidgehalt der Substanz beträgt 25%, der Molekülrest setzt sich aus Zuckerkomponenten wie Glucose, Galactose, Glucosamin, Mannose und Rhamnose zusammen. Außer Zucker- und Lipidanteilen fanden sich keine weiteren Inhaltsstoffe, insbesondere keine Nucleinsäuren oder Protein. Das Molekulargewicht einer Grundeinheit beträgt ungefähr eine Million. Diese Grundeinheiten lagern sich in alkalischen Lösungen zu Aggregaten zusammen. In Pufferlösungen von pH 8,6 wandert die Substanz elektrophoretisch einheitlich.²⁰⁾ Die pyrogene Schwellendosis, das heißt diejenige Dosis, die einen mittleren Temperaturan-

8) Heilmeyer, Ludwig, Die Allophlogistie, Dtsch.med.Wschr., 1964, S.1537-1540

20) Mitteilung der Dr. A. Wander AG, Bern März 1955

stieg von 0,6 Grad verursacht, liegt für den Menschen bei 0,001 bis 0,002 μ /kg intravenös verabreicht. Verantwortlich für die Pyrogenität und Toxizität ist der Lipoidgehalt, während der Polysaccharidanteil nicht gewebewirksam ist, jedoch die Löslichkeit in Wasser für das vollkommen wasserunlösliche Lipoid vermittelt.¹³⁾

Das Piromen ist seiner chemischen Struktur nach ebenfalls ein Polysaccharid, das jedoch aus *Pseudomonas aeruginosa* gewonnen wird.²⁾ Zur Anwendung liegt der Stoff in kolloidaler Lösung vor, die steril, nicht-toxisch und nicht anaphylaktogen ist. Die Lösung enthält, wie Pyrexal, keine Eiweißbestandteile.

Die den Entzündungsreiz auslösende Substanz kann chemischen, pflanzlichen oder tierischen Ursprungs sein, Verwendung findet neben anderen das Formalin, außerdem das Senf- und Crotonöl sowie Bienengift. Diese Möglichkeit spricht u.a. auch für die Annahme, daß der Pyrexalwirkung nicht ein Geschehen auf allergisch-hyperergischer Grundlage, sondern eine durch ein entzündungsauslösendes Agens verursachte unspezifische Entzündung zugrundeliegt.

Der Ablauf der durch intracutane Injektion induzierten Entzündung läßt gewisse Gesetzmäßigkeiten erkennen. Aus diesem Grund wird die intracutane Injektion mit den erwähnten Substanzen in erster Linie zur Untersuchung der Allophlogistie und zwecks Prüfung der antiphlogistischen Wirkung verschiedener Substanzgruppen vorgenommen. Grundlage dieser Forschungen ist der Umfang und der Ablauf der nach der Injektion auftretenden Erythemfigur.

Nachfolgend werden die mittels dieses Verfahrens gewonnenen Erkenntnisse verschiedener Autoren dargestellt. Die 1964 erschienenen Untersuchungen Heilmeyers⁸⁾ beschäftigen sich mit dem Phänomen der Allophlogistie. Die entzündlich veränderte Hautfläche vergrößert sich nach Heilmeyer in den ersten zwölf Stunden und nimmt danach kontinuierlich ab, um nach ungefähr 32

-
- 13) Honegger, Heinrich, Der Pyrexal-Hauttest bei entzündlichen Augenerkrankungen, Klin. Mbl. Augenhk, 141(1962), S.711-721
- 2) Fenton, Meryl, M., Adjunct Treatment, Ann.Allergy, S. Paul, 11 (1953), S. 336 - 343
- 8) Heilmeyer, Ludwig, Die Allophlogistie, Dtsch. Med. Wschr. 33(1964), S. 1537 - 1540

Stunden abgeklungen zu sein. Anders erscheint der entzündliche Ablauf, falls eine chronisch- entzündliche Erkrankung zugrundeliegt oder sich hormonelle Besonderheiten finden. Im ersten Falle ist zu beobachten, daß die entzündlichen Veränderungen erst etwa 10 bis 20 Stunden später abklingen, als es der Norm entspricht, dies ist z.B. der Fall bei einer Lungentuberkulose oder chronischen Polyarthrit. Dagegen ist ein abnorm schneller Ablauf bei akut- entzündlichen und hoch fieberhaften Erkrankungen auffällig, wie beispielsweise bei Colitis gravis, bei der das entzündliche Erythem nicht einmal 12 Stunden lang andauert.

Auch hormonelle Einflüsse vermögen den Ablauf der künstlich verursachten Hautentzündung zu beeinflussen. Der Hormonhaushalt ist in der Gravidität durch vermehrte Ausschüttung von Nebennierenrindensteroiden gekennzeichnet. Aus diesem Grunde kommt es während der Schwangerschaft teilweise zu deutlicher Besserung chronisch- entzündlicher Erkrankungen, wie der Boeck'schen Sarkoidose oder der chronischen Polyarthrit. Auch die Schilddrüse verändert den Entzündungsablauf insofern, als bei Morbus Basedow ein schneller, beim Myxödem dagegen ein verzögerter, verstärkter Ablauf erfolgt. Eine Therapie mit Trijodthyronin führt zu einem normalen Entzündungsbild.

Weitere Untersuchungen zur Allophlogistie werden von Feyen und Hiemeyer mitgeteilt und beziehen sich auf maligne Grundkrankheiten⁴⁾. Der zweite Entzündungsreiz wird hier durch Piromen gesetzt. Die intracutan in die Beugeseite des Unterarms injizierte Dosis beträgt 10 µg, die Untersuchungsgruppe umfaßt 124 Patienten mit Carcinomen unterschiedlicher Lokalisation. Kontrolluntersuchungen erfolgen vier-stündlich mittels Ultraphanpapier. Die durchschnittliche Entzündungsdauer beträgt bei diesen Probanden 32 Stunden gegenüber einem Normwert von 40,42 Stunden bei Gesunden. Bei Patienten mit Plasmocytom, Lymphogranulomatose, mit Lymphosarkom, mit lymphatischer und chronisch-meloischer Leukämie liegt die Erythemdauer zwischen 23 und 43

4) Feyen, H., und Hiemeyer, Völker, Untersuchungen zur Allophlogistie mit Hilfe des Lipopolysaccharid- Hauttests, Med. Klin. 63 (1968), S. 2050 - 2052

Stunden. Eine starke Verkürzung auf durchschnittlich 28 Stunden ergibt sich bei 32 Patienten mit inoperablem Bronchialcarcinom, während die Dauer bei 18 Patienten, deren Erkrankung operabel war, und die keine Metastasierung zeigten, bereits auf durchschnittlich 35 Stunden ansteigt. Eine besonders starke Abkürzung ist bei Bronchial-, Magen-, Darm-, Prostata- und Blasenkarzinom- Leidenden festzustellen.

In einer zweiten, 1971 veröffentlichten Untersuchung beschäftigt sich Hiemeyer⁹⁾ erneut mit dem Phänomen der unterschiedlich ablaufenden entzündlichen Hautreaktion bei akut- und chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Die Injektion erfolgt wiederum mit 10 µg Piromen. Die Veränderungen werden zunächst in vierstündigen Abständen und, wenn die Reaktion rückläufige Tendenz zeigt, stündlich kontrolliert. Bei 100 gesunden Versuchspersonen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren zeigt sich eine ^(mittlere) Verlaufsauer von 40 bis 42 Stunden mit einer Standardabweichung von 2 bis 35 Stunden. Eine signifikante Verkürzung ist zu bemerken bei akut- entzündlichen Erkrankungen wie Colitis ulcerosa, Septicämie, Pneumonie, rheumatischem Fieber, ebenfalls bei Hyperthyreose, weswegen der beschleunigte Ablauf möglicherweise auf verstärkte metabolische Prozesse zurückzuführen ist. Dagegen findet man eine länger dauernde Hautreaktion bei chronisch-entzündlichen Krankheiten wie rheumatoide Arthritis, Tuberkulose, Sarkoidose (Morbus Boeck) und Asthma bronchiale. Den Ausfall des Pyrexal- Tests untersucht Honegger¹³⁾ bei verschiedenen Augenerkrankungen. Die Reaktion wird in Abständen von 4, 8, 24 Stunden bis zur größten Ausdehnung gemessen. Die durch 0,1 µg Pyrexal induzierte Entzündung erreicht nach 24 Stunden ihren Höhepunkt. Eine starke Reizantwort findet sich bei der Periphlebitis sowie bei frischer Erkrankung an Herpes zoster des ersten Trigeminusastes. Hingegen einen unauffälligen Ablauf zeigen Patienten mit Chorioiditis, Iritis, Zyklitis, Katarakt, Glaukom sowie mit Augenverletzungen und diabetischen Veränderungen. Nach hochdosierter Behandlung mit Fortecortin ergab sich ein abgeschwächter Verlauf, nach plötzlichem Ab-

9) Hiemeyer, Volker, Studies of Experimentally Induced Inflammation in Patients with Acute and Chronic Inflammatory Diseases, Rheumatoid Arthritis, Colloquia Geigy, S.209-211

13) Honegger, Heinrich, Der Pyrexal-Hauttest...Klin.Mbl.Augenhk., 141 (1962), S. 711 - 721

setzen des Medikaments dagegen eine überschießende Reaktion.

Die Beziehungen zwischen Allophlogistie und Hauterkrankungen untersucht Rassner¹⁷⁾, indem er 14 Gesunden mit dem Durchschnittsalter von 32,9 Jahren 20 ambulante und stationäre Patienten der Dermatologischen Universitätsklinik München mit ausgedehnter Psoriasis vulgaris ohne vorherige interne oder lokale Behandlung gegenüberstellt, die ein Durchschnittsalter von 28,5 Jahren hatten. Die Kontrolluntersuchungen geschehen in vierstündigen Abständen mit Ausnahme einer zwölfstündigen Nachtpause. Die durchschnittliche Erythemdauer wird bei den gesunden Probanden mit 45 Stunden $\pm$ 9,5, bei den an Psoriasis vulgaris Erkrankten bei geringerer entzündlicher Reaktion mit 40 Stunden $\pm$ 13,9 angegeben. Angenommen wird eine Hypophlogistie, deren Stärke anscheinend durch die Verlaufsform der Psoriasis (akut- exanthematisch, chronisch, chronisch mit akutem Schub) beeinflußt werde. Analoge Beobachtungen von Holti beziehen sich auf eine abgeschwächte Hautreaktion bei Kranken mit Psoriasis, Arthritis psoriatica und symptomfreien Verwandten nach lokaler Behandlung mit Histamin und Trafosil¹⁷⁾

Weitere Untersuchungen zur Allophlogistie beziehen sich auf Stoffwechselerkrankungen, da ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen diesen und der Entzündungsbereitschaft besteht³⁾. Die Meßergebnisse nach Piromeninjektion zeigen, daß der Entzündungsablauf neben lokalen Faktoren vom Nervensystem sowie von verschiedenen Hormonen abhängt. Ein wichtiger Regler ist das Hypophysen- Nebennierenrinden- System. Eine Überfunktion der Nebennierenrinde ist durch eine Verkürzung der Entzündungsdauer, z.B. bei 5 Patienten mit unbehandeltem Morbus Cushing um 25% auf durchschnittlich 30 Stunden, eine Unterfunktion durch einen verlängerten Ablauf charakterisiert: bei 5 Patienten mit Morbus Addison ist die Erythemdauer durchschnittlich um 30% auf 52 Stunden verlängert. Auch die Schilddrüse greift in den Entzündungsablauf ein: bei 10 Patienten mit unbehandelter Hyperthyreose liegt die Erythemdauer zwischen 26 und 33 Stunden, dagegen ist der Verlauf bei 10 Patienten mit unbehan-

17) Rassner/Ständer/Balda, Allophlogistie bei Psoriasis vulgaris, Hautarzt, Nr. 23 (1972), S. 445 - 449

3) Feyen, H./Hiemeyer, Volker/Heilmeyer, Ludwig, Untersuchungen zur Allophlogistie mit Hilfe des Lipopolysaccharid- Hauttests, Med.Klin. 1968, S. 1030

delter Hypothyreose um 26% auf durchschnittlich 52 bis 56 Stunden verlängert. Bei 50 Patienten mit Diabetes mellitus verläuft die entzündliche Reaktion normal. Eine signifikante Verlängerung auf 46 Stunden fällt bei 7 von 10 Patienten im Coma diabeticum auf, nach dessen Behandlung sich die Reaktion bei 5 Patienten normalisiert. Bei 16 an Niereninsuffizienz leidenden Patienten ist die Dauer der durch Piromen induzierten Entzündung deutlich auf durchschnittlich 32 Stunden verkürzt. Im Coma uraemicum ergibt sich bei 15 Patienten ein abgekürzter Verlauf mit einer durchschnittlichen Dauer von 4 Stunden.

Hiemeyer und Feyen zeigen unterschiedliche Abläufe der entzündlichen Reaktion mittels des Piromen- Hauttests bei verschiedenen Erkrankungen auf.⁴⁾ Die von dem normalen entzündlichen Ablauf (Euphlogistie) abweichende Reaktion (Allophlogistie) gliedert sich auf in eine Hyper- und eine Hypophlogistie.⁴⁾ Bei den untersuchten Fällen wird eine Dosis von 10 µg Piromen intracutan appliziert. Die darauf bei 100 gesunden Personen im Alter von 20 bis 30 Jahren ermittelte Erythemdauer liegt bei 37 bis 44 Stunden, durchschnittlich bei 40,42 Stunden. Analog zu früheren Untersuchungen kommen bei akut- entzündlichen Erkrankungen folgende Ergebnisse zustande: bei 5 Patienten mit Colitis ulcerosa beträgt die Dauer der entzündlichen Hautreaktion 8 bis 16 Stunden, bei 5 Patienten mit Sepsis 16 Stunden. 10 Patienten mit akuter Pneumonie weisen eine Verlaufsdauer von 20 bis 36 Stunden, 20 Patienten mit rheumatischem Fieber eine Dauer von 18 Stunden auf. Der Ablauf der induzierten Entzündung ist dagegen bei chronisch- entzündlichen Erkrankungen verlängert, die Dauer liegt bei 20 Versuchspersonen mit chronischer Polyarthritits bei 56 Stunden und bei 20 Patienten mit chronischer Tuberkulose bei 54 Stunden. 50 Stunden dauert durchschnittlich die erythematöse Hautveränderung bei 31 Patienten mit Morbus Boeck und bei 11 an Asthma bronchiale bei chronischer Emphysebronchitis leidenden Patienten.

Auch zwecks Objektivierung der entzündungshemmenden Wirkung

4) Feyen, H./Hiemeyer, Volker, Untersuchungen zur Allophlogistie mit Hilfe des Lipopolysaccharid-Hauttests, Med. Klin. 1968, S. 2050 ff.

von pharmazeutischen Substanzen bedient man sich der Lipopolysaccharide. Hiemeyer¹⁰⁾ prüft die antiinflammatorische Wirkung des Nikotinsäureamido-Phenyldimethylpyrazolon (Nicopyron) und seiner Kombination mit Prednison (Nicopred) mit Pyrexal. Es zeigt sich, daß die stärkste Wirkung durch intramuskuläre Injektion von Nicopyron zu erzielen ist. Die oral gegebene Dosis gleicher Höhe hat dagegen kaum feststellbare Wirkungen, wenn nicht eine kumulative Wirkung abgewartet wird. Bei Erhöhung der Dosis tritt diese Wirkung früher ein und ist stärker ausgeprägt. Auch bei rektaler Anwendung führt der kumulative Effekt zu deutlicher Hemmung der entzündlichen Reaktion. Noch stärker ausgeprägt ist die Hemmung des Entzündungshofes nach mehrtägiger Verabreichung von Nicopred. Aufgrund der relativ geringen Prednisondosis tritt die Wirkung auch erst verzögert ein. Dagegen wirkt das Nicopyron bei gleichzeitiger Pyrexal-Injektion stärker antiphlogistisch und ist somit bei akuten Fällen durch seine sofort zur Wirkung kommende Entzündungshemmung dem Nicopred überlegen.

Mittels des Piromen- Hauttests verfolgen Hiemeyer und Feyen¹²⁾ die antiphlogistische Wirkung von Indometacin beim Menschen. Nach täglicher oraler Gabe von 125 mg Indometacin ist die Entzündungsreaktion schon am zweiten Tag um 22,5% verkürzt, am fünften Tag sogar um 27,5%. Hieraus ergibt sich eine gute antiphlogistische Wirkung von Indometacin, die dosisabhängig und aufgrund günstiger Resorptionsquote auch bei rektaler Anwendung gewährleistet ist. Weitere Untersuchungen bedienen sich des gleichen Lipopolysaccharids zwecks Prüfung der Wirksamkeit einer Kombination von Dexamethason, Pyrazolon und Vitamin B₁₂⁵⁾, als "Ambene" im Handel, die in oraler und intramuskulärer Form jeweils 10 gesunden Menschen verabreicht wird. Aus den Untersuchungen ergibt sich eine ausgeprägte antiphlogistische Wirkung des Präparats "Ambene".

Die Wirkungsweise von "Tanderil", "Butazolidin" und "Delta-Butazolidin" prüft Hiemeyer in einer weiteren Abhandlung mit

- 10) Hiemeyer, Volker, Vergleichende Untersuchungen zur antiphlogistischen Wirkung des Nikotinsäureamido-Phenyldimethylpyrazolon u.s.Komb.m.Predn., Med.Klin.1963, S.838-840
- 12) Hiemeyer, Volker/Feyen, H., Beeinflussung der exper.Entzündung d.Indometacin b.Menschen, Arzneimittel-Forsch. 11a, S.1799 f.
- 5) Feyen, H./Hiemeyer, Volker, Untersuchungen zur antiphlog. Wirkung einer Komb. von Dexamethason, Pyrazolon und Vitamin B₁₂, Arzneimittel- Forsch. 21 (1971), S. 39 -46

11)
Pyrexal . Aus den Untersuchungen ergibt sich eine Verkürzung der durchschnittlichen Erythemdauer um 16% für Tanderil, um 18% für Butazolidin und um 21% für Delta- Butazolidin. Eine Verstärkung der antiinflammatorischen Wirkung ist zu beobachten, wenn der Pyrexal- Hauttest erst nach mehrtägiger medikamentöser Behandlung erfolgt.¹¹⁾ Den Ablauf eines mittels Piromen erzeugten Hauterythems unter oraler Applikation von 600 mg Eumotol pro die hat eine andere Untersuchung von Hiemeyer zum Thema. Hierbei findet sich am ersten Tag eine Verkürzung bzw. Hemmung der entzündlichen Reaktion von 7,5%, die nach viertägiger Anwendung auf 17,5% ansteigt.

Eigene Untersuchungen

Die dieser Bearbeitung zugrundeliegenden Ergebnisse gründen sich auf die Untersuchung und Auswertung des Hauttests nach intracutaner Injektion von Pyrexal bei verschiedenen Krankheitsformen rheumatischer Natur. Aus dem Kreis dieser Erkrankungen wurden als Hauptvertreter des entzündlichen Formenkreises die chronische Polyarthrititis und die Spondylitis ankylopoetica (Morbus Bechterew) und von den degenerativen Erkrankungen die Osteochondrose und Spondylose der Wirbelsäule ausgewählt und die Ergebnisse denen bei Gesunden gegenübergestellt.

Unter der chronischen Polyarthrititis versteht man eine chronische Allgemeinerkrankung aufgrund einer pathologischen Reaktion des mesenchymalen Systems.¹⁹⁾ Charakteristisch ist die chronische abakterielle Entzündung zahlreicher Gliedmaßengelenke mit Befall zunächst meist der kleinen Gelenke und proximalwärts fortschreitender Tendenz. Die Erkrankung führt zu destruktiven Veränderungen der Gelenke und weist als Vollbild einen in der Regel symmetrischen Befall auf. Da es sich um ein Leiden handelt, bei dem neben den Gelenken viele Gewebs- und Organsysteme betroffen sein können, bedarf es einer eingehenden Beurteilung

11) Hiemeyer, Volker, Beitrag zur antiphlogistischen Wirkung von Tanderil, Butazolidin und Delta-Butazolidin, Med.Klin. 1963, S. 2095

19) Voit, Kurt/Gamp, Alfons, Der Rheumatismus, S. 97

und Einteilung der feststellbaren Veränderungen, um eine vergleichbare Basis zu schaffen. Allgemeinsymptome hoher Prozeßaktivität sind starke Muskelatrophie, Fieber, Neigung zu Schweißausbrüchen, deutliche Gewichtsabnahme und offenkundige vasomotorische Störungen. Von den Laborbefunden weisen die beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, der Grad der Anämie, eventuell Leucocytose und Linksverschiebung neben Elektrophorese und C-reaktivem Protein auf die Aktivität des Prozesses hin. Zusatzuntersuchungen, die noch über mögliche Organbeteiligung Aufschluß geben, der Kupfer- und Eisenspiegel, aber auch das Elektrokardiogramm und röntgenologische Befunde runden das Bild ab. Des weiteren werden die Rheumafaktoren mit dem Latex- und dem Waaler-Rose-Test, gegebenenfalls noch der Antistaphylo- und Antistreptolysintiter bestimmt.

Die Einteilung erfolgt in fünf Graden. Auch bei den Funktionsstörungen werden fünf verschiedene Grade unterschieden. Der Zuordnung der untersuchten Fälle lagen die 1958 von der amerikanischen Rheumatologengesellschaft aufgestellten Richtlinien zugrunde¹⁵⁾. Diese beinhalten für die klassische chronische Polyarthritiden sieben der folgenden Kriterien: 1. Morgendliche Steifigkeit, 2. Bewegungs- oder Druckschmerz in mindestens einem Gelenk, 3. Gelenkschwellung infolge Kapselverdickung oder/und Ergußbildung, 4. Schwellung mindestens eines weiteren Gelenks, 5. Symmetrische Gelenkschwellung, 6. Subcutane Knötchen, 7. Typische Röntgenveränderungen, d.h. mindestens gelenknahe Osteoporose, 8. Nachweis der Rheumafaktoren, 9. Schwache Muzinausfällung im Gelenkpunktat, 10. Charakteristische histologische Veränderungen der Synovialmembran mit mindestens drei der folgenden Kriterien: a) starke Zottenbildung, b) Proliferation der oberflächlichen Synovialzellen, c) starke Infiltration mit chronischen Entzündungszellen, 11. Typischer, granulomartiger histologischer Aufbau der subcutanen Knoten. Für die eindeutige chronische Polyarthritiden gilt, daß fünf dieser Kriterien positiv sein müssen, und bei den Kriterien 1 bis 5 müssen Symptome und objektiv bestätigte Gelenkbefunde ununterbrochen mindestens

15) Mason, Michael/Currey, M.L.F./Zinn, Wilhelm, M., Einführung in die klinische Rheumatologie, Seite 48

sechs Wochen lang bestanden haben. Diesen Erfordernissen entsprachen die für diese Arbeit untersuchten Patienten. Probanden mit wahrscheinlicher chronischer Polyarthrititis kamen nicht in Frage.

Die Spondylitis ankylopoetica ist eine chronisch entzündliche rheumatische Erkrankung, die vor allem die Wirbelsäule und die Kreuzdarmbeingelenke befällt und eine starke Tendenz zur Ossifikation und zur knöchernen Ankylose aufweist¹⁹⁾. Die wichtigsten extraartikulären Organmanifestationen betreffen das Auge, das Herz und die Aorta⁷⁾. Die Stadieneinteilung von I bis IV richtet sich nach den entzündlichen Veränderungen im Bereich der Iliosacralgelenke, die auch für die röntgenologische Bestätigung der Diagnose entscheidend sind. Die für diese Arbeit ausgewählten Patienten mit chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica erhielten krankengymnastische und balneophysikalische Behandlungen. Medikamentös wurde den Angehörigen der beiden Erkrankungsgruppen ausschließlich Indometacin ("Amuno") und Azapropazon ("Prolixan 300") in vergleichbarer Dosierung von 150 - 200 bzw. 900 - 1500 mg pro Tag verabfolgt. Die Corticosteroidbehandlung blieb in Form intraartikulärer Injektionen von 40 mg Triamcinolon- Acetonid ("Volon A 40") einer Gruppe mit chronischer Polyarthrititis vorbehalten. Basisbehandlungen mit Goldsalzen, Chloroquin und Immunsuppressiva wurden bei den untersuchten Patienten während der Prüfzeit nicht durchgeführt.

Die Diskopathie der Wirbelsäule gründet sich auf unphysiologische Belastungen derselben und auf den mit zunehmendem Alter wachsenden Druck benachbarter Wirbelkörper auf die infolge Wasserverlusts schrumpfende und brüchig werdende Bandscheibe. Durch plötzliche Vordrängung der Bandscheibe und des Nucleus pulposus kommt es zu einem der drei Syndrome im klinischen Erscheinungsbild der lumbalen Diskopathie¹⁾, der Lumbago, dem myalgischen Syndrom und der Diskushernie. Anders als bei der entzündlichen Wirbelsäulenerkrankung ergeben die Blutuntersuchungen bei der Diskopathie der Wirbelsäule keine Auffäl-

19) Voit, Kurt/Gamp, Alfons, Der Rheumatismus, Seite 281

7) Golding, Douglas, N., Rheumatische Erkrankungen, S. 75 und 77

1) Dennig, Helmut, Lehrbuch der inneren Medizin, Band II, 2, S. 275

lichkeiten. Röntgenologische Kennzeichen sind eine Erniedrigung des Bandscheibenraums, eine Osteochondrose, neben einer schnabelförmigen Ausziehung der Wirbelkörperkanten in horizontaler Richtung, einer Spondylose. Die Behandlung der Gruppe mit Diskopathie umfaßte neben balneophysikalischen und heilgymnastischen Maßnahmen an medikamentöser Therapie einfache Analgetica wie Substanzen der Metamizol-Gruppe ("Novalgin"), falls Reizzustände dies erforderten. Auf andere Wirkstoffe, insbesondere Antiphlogistica, wurde bei diesen Patienten während der Untersuchungen verzichtet.

Sämtliche Versuchspersonen wurden während eines vier- bis sechswöchigen stationären Heilverfahrens in der Klinik für Rheumakranke Bad Kreuznach dem Pyrexal-Hauttest unterzogen.

Methodik

Die für die Untersuchungen verwendete Substanz Pyrexal wurde uns von der Firma Dr. A. Wander AG überlassen. Die Lösung wurde vom Chemischen Institut der Universität Mainz hergestellt und sterilisiert, sie enthält eine Pyrexalmenge von 1 y in 1 ml Lösung. Die Injektion ^{von 0,1 ml} wurde im Bereich der Unterarmbeugeseite an der Grenze zwischen oberem und mittlerem Drittel nach Hautreinigung und -desinfektion mittels Alkoholtupfer streng intracutan vorgenommen. Falls -wie bei einer Gruppe- zwei intracutane Injektionen vorgenommen wurden, erfolgte die erste Injektion an der Beugeseite des rechten, die zweite an der des linken Unterarms. Während der Injektion und in den ersten Stunden danach machte sich ein Brennen und Spannungsgefühl im Injektionsbereich bemerkbar, das nur von wenigen Patienten als schmerzhaft und unangenehm empfunden wurde. Häufig ist nach der Injektion und abschließendem Betupfen der Einstichstelle mit Alkohol eine etwa linsengroße prominente Region wahrnehmbar, in deren Bereich die Haut zuweilen abgeblaßt erscheint.

Im Gegensatz zu den von den erwähnten Autoren durchgeführten Untersuchungen, die sich in erster Linie auf die Größen- zu- und -abnahme des nach der Injektion auftretenden Hautery-

thems stützen, wurde bei diesen Untersuchungen zusätzlich noch ein weiterer Indikator für die Stärke der entzündlichen Reaktion ausgewertet: die Hautfaltendicke, der sogenannte Infiltrationsindex. Zur Messung derselben wurde das Cutimeter⁺ der Firma Hauptner, Solingen, benutzt, das in der Veterinärmedizin, insbesondere bei Impfungen, Anwendung findet. Mittels dieses Instruments, das im Prinzip eine Schieblehre darstellt, gelingt es, die nach der Pyrexal-Injektion auftretende Schwellung, den "Tumor", zahlenmäßig neben dem Erythem ("Rubor") zu erfassen, womit ein weiterer Indikator für die Stärke der ablaufenden entzündlichen Reaktion gewonnen wird.

Der Untersucher misst zunächst die meist oval aussehende Erythemfigur mittels Durchpausen auf Ultraphan-(Vangophan-) Papier, deren größter Durchmesser normalerweise mit der Unterarmachse zusammenfällt. Sodann wird die dünnste Hautfalte, die gefaßt werden kann, parallel der Unterarmachse vorsichtig abgehoben, festgehalten und ihre Dicke mit dem Cutimeter gemessen. Die erste Messung wurde jeweils sofort nach der intracutanen Injektion durchgeführt, um die von der Entzündung unabhängige Zunahme der Dicke bzw. des Außendurchmessers der Hautfalte beurteilen zu können. Die Dicke der Haut im zentralen Teil des Erythems wurde in bestimmten Zeitabständen solange bestimmt, bis der gefundene Wert unterhalb des zuerst, nach der Injektion ermittelten, lag. Bemerkenswert ist der unterschiedliche Ausfall der Hautdicke im Rahmen konstitutioneller Verschiedenheiten und ihre Abnahme nach länger dauernder Corticoidtherapie.

Die Ausdehnung des Erythems ("Erythemfläche") wurde mittels Auflegen von "Vangophan"-Papierstreifen und Nachzeichnung der Konturen mittels Kugelschreiber stets vor Messung des Infiltrationsindex bestimmt. Nach Anwendung des Cutimeters wurden nämlich gelegentlich vorübergehend rötliche Kneifmerkmale sichtbar, die, insbesondere bei weniger ausgedehnten Erythemhöfen, zu einer Fehlinterpretation hätten führen können. Es erwies sich nicht als zweckmäßig, die Größe der Erythemhöfe

durch Wiegen der ausgeschnittenen Folienstreifen mit der Mikrowaage zu bestimmen, da beim Wiegen gleich großer Flächen abweichende Befunde zustandekamen, was auf eine unterschiedliche Dicke der einzelnen Folien zurückgeführt wurde. Auch die Fixierung der ausgeschnittenen Erythemhöfe auf Leukosilk-Pflasterstreifen (zwecks übersichtlicher Anordnung und jederzeit durchzuführender Entnahme) war problematisch, da winzige, auf der Rückseite anhaftende Pflasterpartikel eine Verfälschung der durch Wiegen erhaltenen Werte bewirkten. Deshalb wurde die Größe der Erythemflächen mit einem Planimeter ermittelt (Abbild. 2). Die Injektion von Pyrexal wurde jeweils um 8 Uhr vorgenommen, der Infiltrationsindex dann sofort ermittelt, um 18 Uhr des gleichen Tages wurden Erythemhof und Infiltrationsindex gemessen. Die Kontrolle an den folgenden Tagen erfolgte jeweils um 8 und 18 Uhr, bis das Erythem nicht mehr abgrenzbar und der Infiltrationsindex unter den Ausgangswert abgesunken war. Der Infiltrationsindex war meist dann noch erhöht, wenn das Erythem bereits abgeklungen war.

Untersuchter Personenkreis

Untersucht wurden mittels dieser Methoden sieben Probandengruppen. Gruppe 1 beinhaltet zehn gesunde Versuchspersonen (fünf weibliche und fünf männliche). Vor Untersuchung der übrigen Gruppen wurde an diesen Probanden durch wiederholte intracutane Injektion von 0,1 ml Pyrexal im Abstand von sieben Tagen mittels später erwähnter Kriterien geprüft, ob die Untersuchungsergebnisse vergleichbar bzw. identisch sind und somit eine Aussagekraft besitzen. Die Patienten der Gruppe 2 leiden unter einer chronischen Polyarthrit. (14 weibliche und 6 männliche). Gruppe 3 setzt sich aus Probanden mit Spondylitis ankylopoetica zusammen, (14 Männer und 6 Frauen). Ausgewählt wurden nur Patienten mit Spondylitis ankylopoetica ohne periphere Gelenkbeteiligung. Ebenso wie in Gruppe 2 kamen inaktive Erkrankungsformen nicht infrage. Die medikamentöse Behandlung der Angehörigen

von Gruppe 2 und 3 erfolgte mit den Substanzen Indometacin ("Amuno") und Azapropazon ("Prolixan 300"), meist kombiniert und in vergleichbarer Dosierung.

Den Gruppen 2 und 3 als Vertreter der entzündlich rheumatischen Erkrankungen wurde Gruppe 4 mit 20 (12 männlichen und 8 weiblichen) Patienten gegenübergestellt, die an einem degenerativen Beschwerdebild der Wirbelsäule im Sinne einer Fehlhaltung, Osteochondrose und Spondylose, leiden. Patienten dieser Gruppe erhielten während der Untersuchungen medikamentös lediglich -falls erforderlich- Analgetica, in der Regel Metamizol ("Novalgin")-Tabletten, jedoch keine antiphlogistisch wirkenden Substanzen. Bei den Angehörigen der Gruppen 2 bis 4 wurde während des Lipopolysaccharid- Hauttests auch keine Corticoid- Behandlung durchgeführt.

Gruppe 5 umfaßt 15 an chronischer Polyarthrititis erkrankte (10 weibliche, 5 männliche) Patienten, bei denen die entzündliche Hautreaktion zunächst nur unter medikamentöser Behandlung mit Indometacin und Azapropazon geprüft wurde. Sodann wird, eine Woche später, erneut eine intracutane Injektion mit Pyrexal, diesmal am linken Unterarm, vorgenommen. Zwischen den beiden Injektionen, nach Abklingen der entzündlichen Veränderungen, die durch die erste Pyrexal- Injektion hervorgerufen worden waren, und zwei bis drei Tage, bevor der zweite intracutane Reiz gesetzt worden war, hatte eine intraarticuläre Injektion mit 40 mg Triamcinolon-acetonid ("Volon A 40-Kristallsuspension") stattgefunden. Hiermit sollte eine eventuell unterschiedliche entzündliche Reizantwort ermittelt werden.

Gruppe 6 besteht aus 10 Probanden mit chronischer Polyarthrititis (6 weibliche, 4 männliche), Gruppe 7 aus 10 Patienten mit Spondylitis ankylopoetica (7 männliche, 3 weibliche). Bei den Mitgliedern dieser beiden entzündlich- rheumatischen Erkrankungsgruppen waren sämtliche antiinflammatorisch wirkenden Medikamente bereits zwei bis drei Tage vor Durchführung des Pyrexal-Hauttests abgesetzt worden. Jedoch lagen auch in diesem Fall keine inaktiven Erkrankungen vor.

Alle Probanden der Gruppen 1 bis 7 erhielten im Rahmen ihrer Anwendbarkeit balneophysikalische Maßnahmen. Die Patienten der Gruppen 2 bis 7 wurden über drei Jahre lang aus einer mindestens doppelt so großen Anzahl zunächst geeignet erscheinender und bereits mittels des Pyrexal- Hauttests behandelter Patienten nach verschiedenen Merkmalen in der Weise selektiert, daß die Verteilung der Gruppen 2 bis 4 hinsichtlich Körpergröße, Gewicht, Alter und Zeitpunkt der Untersuchung annähernd gleich war. Die Vorliebe der chronischen Polyarthritidis für das weibliche und die der Spondylitis ankylopoetica für das männliche Geschlecht fand innerhalb der Gruppen 2 und 3 Berücksichtigung. Innerhalb der verschiedenen Erkrankungsgruppen wurden Probanden ausgewählt, die durch vergleichbare Werte in bezug auf Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Alter, Datum des Tests gekennzeichnet waren und in den Gruppen 2 bis 4 gegenübergestellt. Dies beinhaltet, daß entsprechend der Krankheitshäufigkeit bei einem Geschlecht hinsichtlich Größe und Gewicht äquivalente Individuen des anderen Geschlechts in den Gruppen 2 bis 4 zugeordnet werden mußten. Diese Zuordnung geschah tabellarisch nach dem Grundsatz, daß beispielsweise einer mittelgroßen übergewichtigen Frau von Gruppe 2 nur ein entsprechend mittelgroßer übergewichtiger Mann gegenübergestellt werden kann. Die Gruppen 5 bis 7 wurden nicht untereinander in Beziehung gebracht, ihre Angehörigen bildeten, ebenso wie die von Gruppe 1, hinsichtlich Alter, Körpergewicht, Größe und Geschlecht eine Verteilung, die etwa einem Bevölkerungsquerschnitt entspricht.

Bei jedem Probanden der erwähnten Gruppen wurde nach intracutaner Injektion von 0,1 ml Pyrexal der Grad der entzündlichen Reizantwort hinsichtlich der flächenhaften Ausdehnung der Erythemfigur und der Zunahme des Infiltrationsindex jeweils 10, 24, 34, 48, 58, 72 Stunden nach der Injektion, gegebenenfalls auch weiter bis zum Abklingen kontrolliert. Gemessen wurden bei jedem Patienten die Erythemfläche mittels Planimeter und der Infiltrationsindex mit dem Cutimeter:

Die "Erythemdauer" (Zeitdauer, in der ein Erythem feststellbar

ist) und die "Infiltrationsdauer" (Zeitraum, während dem der Infiltrationsindex über dem Ausgangswert liegt) werden in Stunden angegeben, die "Erythemfläche" in cm^2 und der "Infiltrationsindex" in mm.

Statistisch bedeutungsvoll ist die Fläche, die sich aus der Summe der ersten vier (also bis 48 Stunden) nach der Pyrexal-Injektion durch Messung mit dem Planimeter ermittelten Erythemflächen ergibt. Von Bedeutung ist weiter die Summe aus den Werten, die bei den ersten vier Messungen (abgesehen von der sofort nach Injektion erfolgten) des Infiltrationsindex mittels des Cutimeters erhalten werden. Subtrahiert man hiervon den sogleich nach der Pyrexal-Injektion gemessenen Infiltrationsindex, so läßt sich die direkte Zunahme der entzündlichen Veränderung der Hautdicke ablesen. Während die erwähnten vier Ergebnisse, die über Ausdehnung und Dauer des Erythems Auskunft erteilen, entsprechend der Fragestellung bei den Patienten der Gruppen 2 bis 4 sowie 6 und 7 nur jeweils einmal ermittelt wurden, geschah dies bei den Gruppen 1 und 5, bei denen ja eine zweite Lipopolysaccharid-Injektion stattfand, jeweils zweimal. Die auf diese Weise festgestellten Werte der einzelnen Probanden hinsichtlich Erythemfläche, Infiltrationsindex, Erythem- und Infiltrationsdauer sowie Diagnose der jeweiligen Erkrankung, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Alter der Untersuchten und Zeitpunkt der Untersuchung wurden, teilweise verschlüsselt, in IBM-Ablochschemata eingetragen und durch den Computer ausgewertet.

Statistische Auswertung

Als Varianzanalyse bezeichnet man ein statistisches Verfahren, das der Analyse experimentell gewonnener Daten dient. Zugrunde liegt ein mathematisches Modell, das die Eigenart der in einem Experiment beobachteten Werte beschreibt⁶⁾. Im vorliegenden Fall sind unabhängige Variable vorgegeben, die in mehr als zwei Bedingungskategorien aufgegliedert sind, verlangt wird

6) Fröhlich, Werner/Becker, Johannes, Forschungsstatistik, S. 237

ein simultaner Vergleich von mehr als zwei Mittelwerten. Die entsprechende Entscheidungstechnik ist die Varianzanalyse⁶⁾. Errechnet wurden die Mittelwerte⁺ der Gruppen 1 bis 7 bezüglich der Erythemfläche, des Infiltrationsindex, der Erythemdauer und der Infiltrationsdauer. Weiter wurden die jeweilige Standardabweichung und der Standardfehler ermittelt und die Anzahl der Probanden angegeben, aus der sich die betreffenden Gruppen zusammensetzen. Die nachfolgende Varianzanalyse- Tabelle enthält die Werte für den Freiheitsgrad (FG). Der Freiheitsgrad wird bestimmt durch die Anzahl der Stichproben: eine Stichprobe von $n = 10$ besitzt $n - 1 = 9$ Freiheitsgrade. Für eine beliebige Stichprobe ist die Zahl der Freiheitsgrade stets $= n - 1$ ¹⁶⁾. Die Tabelle enthält weiter den Wert für die Summe der Abweichungsquadrate, definiert als die Differenz der Einzelwerte zum Mittelwert, quadriert und summiert¹⁴⁾. Außerdem sind der Tabelle die Werte für das Mittlere Abweichungsquadrat (MAQ) zwischen und innerhalb der Gruppen zu entnehmen. Das Mittlere Abweichungsquadrat ist der Quotient aus der Summe der Abweichungsquadrate (SAQ) und dem Freiheitsgrad (FG). Auch der Freiheitsgrad und die Summe der Abweichungsquadrate werden sowohl zwischen als auch innerhalb der Gruppen bestimmt. Schließlich wird in der Tabelle noch der F- Wert (Fisher-Wert) angegeben, der den Quotienten des Mittleren Abweichungsquadrats zwischen den Gruppen und des MAQ innerhalb der Gruppen darstellt.

Der Auswertung der Ergebnisse lagen folgende Fragen zugrunde: Ergeben sich beim einzelnen Probanden reproduzierbare Resultate oder sind die Spontanschwankungen zu groß ? Wie sind die Werte bei Gesunden ? Wie groß ist die Schwankungsbreite ? Bestehen Unterschiede in der Entzündungsbereitschaft der Haut bei verschiedenen rheumatischen Krankheiten, zwischen degenerativen rheumatischen Leiden, in diesem Fall der Osteochondrose und Spondylose der Wirbelsäule, und entzündlich- rheumatischen Erkrankungen, bezogen auf die chronische Polyarthritits rheumatica

6) Fröhlich, Werner/Becker, Johannes, Forschungsstatistik, S.238 + Abbildung 3

16) Mc Collough, Celeste/Atta, Loche von, Statistik programmiert, S. 250

14) Kreyszig, Erwin, Statistische Methoden und ihre Anwendungen, S. 240

und die Spondylitis ankylopoetica ? Gibt es Zusammenhänge bei den entzündlichen rheumatischen Krankheiten zwischen der Entzündungsbereitschaft der Haut und klinischen Kriterien der Krankheit, repräsentiert durch die Aktivität des Prozesses, durch das Stadium der Krankheit, ermittelt nach den Kriterien der American Rheumatism Association, ferner durch die Dauer der Erkrankung ? Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen dem Grad der Dysproteinämie und der entzündlichen Reaktion der Haut geprüft. Darüber hinaus wurde die Frage untersucht, ob sich die Entzündungsbereitschaft der Haut bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen unter der Therapie mit antiphlogistischen Medikamenten und mit Corticosteroiden verändert.

Zur Klärung dieser Fragen, insbesondere zwecks Prüfung, ob sich zwischen den einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede nachweisen lassen, wurden vier verschiedene statistische Verfahren angewendet. Zunächst, im Rahmen des ersten Verfahrens, werden Strichdiagramme hergestellt. Hierzu wird ein Koordinatensystem gezeichnet, wobei die Abszisse die Flächeneinteilung (von 0 bis 120), die Ordinate die Einteilung von 1 bis 7 entsprechend den sieben untersuchten Gruppen trägt. Die verschiedenen Flächenwerte, die sich für die einzelnen Probanden der bezeichneten Gruppen ergaben, werden nun in Höhe der für die Gruppe kennzeichnenden Ziffer linear eingetragen, indem an dem gedachten Schnittpunkt mit der zugehörigen Fläche ein senkrechter Strich gezogen wird. Die Mittelwerte für die Flächen der einzelnen Gruppen sind durch einen Pfeil gekennzeichnet. Bei den Gruppen 1 und 5, die einer zweimaligen Pyrexal- Injektion unterzogen wurden, erfolgte nur die Einzeichnung der nach der ersten Injektion erhaltenen Werte. Wurde in einer Gruppe der gleiche Flächenwert mehr als einmal registriert, so wurde jeweils der bereits eingetragene Strich im entsprechenden Verhältnis verlängert. In gleicher Weise werden danach auch die Werte für den Infiltrationsindex graphisch dargestellt.

Als zweites statistisches Verfahren wird der Zusammenhang zwischen zwei Variablen durch Einzeichnung in Korrelationsdiagramme aufgezeigt. Unter einer Variablen versteht man jedes Merk-

mal von Individuen oder Objekten, das verschiedene Werte annehmen kann¹⁶⁾. Die nachfolgend untersuchten Variablen sind die Erythemfläche, der Infiltrationsindex, die Erythem- und Infiltrationsdauer, die in Beziehung gesetzt werden zu bestimmten Merkmalen der Patienten bzw. der zugrundeliegenden Erkrankungen. Diese sind das Lebensalter der Probanden, die Aktivität und Dauer der Erkrankung, das Stadium und der Grad der Dysproteïnämie, repräsentiert durch den 1- Stunden- Wert der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Die Einzelwerte für die Angehörigen verschiedener Erkrankungsgruppen sind durch Symbole gekennzeichnet. Hierbei sind die die entzündliche Veränderung der Haut kennzeichnenden Kriterien (Erythemfläche, Infiltrationsindex, Erythem- und Infiltrationsdauer) der Ordinate zu entnehmen, während die dazu in Beziehung gesetzten Variablen auf der Abszisse aufgesucht werden können.

Mittels des dritten statistischen Verfahrens erfolgt die Prüfung auf Unterschiede zwischen den Gruppen durch einfache Varianzanalyse mit anschließendem Test nach Scheffé. Die Varianzanalyse, die bereits definiert wurde, wurde maschinell errechnet. Als Ergebnis erhält man den Mittelwert, die Standardabweichung und den Standardfehler bezüglich der vier untersuchten Größen Erythemfläche, Infiltrationsindex, Erythem- und Infiltrationsdauer der einzelnen Gruppen sowie die Summe der Abweichungsquadrate, das Mittlere Abweichungsquadrat und den Freiheitsgrad zwischen den Gruppen und innerhalb derselben, außerdem den Fisher- Wert zwischen den Gruppen. Die S- Methode nach Scheffé stellt Mittelwertvergleiche an. Da die Beziehung zwischen den Mittelwerten eines Vergleichs linearen Charakter hat, spricht man korrekter von linearen Vergleichen oder Kontrasten.⁶⁾

Nun ist jede lineare Kombination von Mittelwerten immer dann und nur dann ein Vergleich, wenn die Summe der Koeffizienten der beteiligten Mittelwerte 0 ergibt. Bezeichnet man einen beliebigen linearen Kontrast mit K_S und die Koeffizienten der beteiligten Mittelwerte mit $c_1 \dots c_j \dots c_k$, so ergibt sich folgende allgemeine Definition eines Kontrastes:

$$K_S = c_1 \bar{x}_1 + \dots + c_j \bar{x}_j + \dots + c_k \bar{x}_k = \sum_{j=1}^k c_j \bar{x}_j, \text{ wobei } \sum_{j=1}^k c_j = 0 \quad 6)$$

¹⁶⁾ Mc Collough/Atta, Statistik programmiert, S. 91

⁶⁾ Fröhlich/Becker, Forschungsstatistik, S. 276, 277

⁶⁾ Fröhlich/Becker, Forschungsstatistik, S. 277

Nach Bildung der Kontraste wird die kritische Größe berechnet, die die erwähnten Kontraste überschreiten müssen, um signifikant zu sein. Dies geschieht durch Einsetzen der entsprechenden Werte in folgende Beziehung:

$$\text{Kritische Größe} = \sqrt{(k-1) F_{0,05}} \cdot \sqrt{\text{MAQ in} \cdot \sum_{j=1}^k \frac{c_j}{N_j}}^2 \quad 6)$$

Hierbei stellt k eine Reihe von Mittelwerten dar, F wird üblicherweise unter den Freiheitsgraden $df=k-1$ für den Zähler und $df=N-k$ für den Nenner nachgeschlagen. Die F -Verteilung ist die entscheidende Prüfgröße der Varianzanalyse. Die daraus abgeleitete Prüfstatistik F ist definiert als $F = \frac{\text{MAQ zwischen}}{\text{MAQ innerhalb}}$. Dabei ist die Bezeichnung MAQ, also Mittlere Quadratsumme zwischen und innerhalb der Gruppen, identisch mit dem Mittleren Abweichungsquadrat der erwähnten Tabelle der Varianzanalyse, und wird gewonnen durch die Division der Summe der Abweichungsquadrate und ihrer Freiheitsgrade⁶⁾. Die Varianzanalyse beruht auf einer rein arithmetischen Zerlegung der "Quadratsumme", also der Summe der Quadrate der Abweichungen der Stichprobenwerte vom Mittelwert. Hierbei zerlegt man in eine Summe von Bestandteilen, deren jeder einer bestimmten Variationsursache entspricht. Bei der hier durchgeführten einfachen Varianzanalyse sind dies zwei Bestandteile, von denen einer dem Zufallseinfluß, der andere dem Einfluß entspricht, den man untersuchen will.¹⁴⁾ Die Quadratsumme wird nun in zwei Bestandteile aufgegliedert, von denen der erste von der Streuung zwischen den Gruppen und der zweite von der Streuung innerhalb jeder Gruppe herührt. Diese beiden Bestandteile werden dann miteinander verglichen.¹⁴⁾ Demzufolge stellt die unterhalb der zweiten Quadratwurzel befindliche Abkürzung "MAQ in" die Mittlere Quadratsumme innerhalb der Gruppen dar. Die Mittlere Quadratsumme erhält man, indem man die Quadratsumme durch die im Verrechnungsplan für

6) Fröhlich/Becker, Forschungsstatistik, S. 280

6) Fröhlich/Becker, Forschungsstatistik, S. 260

6) Fröhlich/Becker, Forschungsstatistik, S. 251

14) Kreyszig, Statistische Methoden und ihre Anwendungen, S. 238

14) Kreyszig, Statistische Methoden und ihre Anwendungen, S. 240

sie angegebenen Freiheitsgrade dividiert⁶⁾. In diesem Fall handelt es sich um die "MAQ in", also um die Mittlere Quadratsumme oder die Variation innerhalb jeder Gruppe. Wie bereits erwähnt, stellt c_j den Koeffizienten des beteiligten Mittelwertes dar, N_j gibt die Anzahl der Probanden bzw. der Stichproben an, die der Berechnung zugrundeliegen. Durch Einsetzen in die erwähnte Gleichung läßt sich die kritische Größe feststellen, die die Mittelwertsdifferenzen überschreiten müssen, um der Anforderung an einen signifikanten Kontrast zu entsprechen. Untersucht man die mittels der einfachen Varianzanalyse gewonnenen Werte nach der S- Methode von Scheffé, so kommt man zu den später beschriebenen Ergebnissen.

Als viertes statistisches Verfahren wird zur Prüfung, ob sich bei zweimaliger Pyrexal- Injektion bei Gesunden reproduzierbare Ergebnisse nachweisen lassen, und zwecks Untersuchung des Einflusses einer Cortisonbehandlung auf die Entzündungsbereitschaft der Haut der t- Test für verbundene Stichproben angewendet. Die vor und nach der Cortisoninjektion bei den Patienten der Gruppe 5 gewonnenen Meßwerte bilden Meßwertepaare, man spricht von verbundenen Meßreihen oder Stichproben oder von gepaarten Beobachtungen¹⁸⁾. Für die Prüfung der Erythemfläche wird z. B. folgender Untersuchungsgang beschritten. Der nach der ersten Pyrexal- Injektion gewonnene Wert für die Fläche, der durch Addition der ersten vier Planimeterwerte zustandekommt, wird als x deklariert. Der bei dem gleichen Patienten nach der zweiten Pyrexal- Injektion auf erwähnte Weise ermittelte Flächenwert wird als y bezeichnet. Aus der Subtraktion der Werte x minus y sämtlicher 15 Patienten der Gruppe ergibt sich die Differenz d. Aus der Addition der Differenzwerte der betreffenden Patienten erhält man die Summe von d: $\sum d$. Nun wird die Differenz d jeweils quadriert und addiert, woraus die Summe von d^2 : $\sum d^2$ entsteht. Unter n versteht man die Anzahl der Untersuchten, in diesem Fall 15, im Falle der Gruppe 1 zehn Probanden. Die erhaltenen Werte werden nun in folgende Gleichung

6) Fröhlich, Werner/Becker, Johannes, Forschungsstatistik, S. 265
18) Sachs, Lothar, Statistische Methoden, S. 56

eingesetzt:

$$\hat{t} = \frac{\left| \frac{\sum d}{n} \right|}{s_d} = \frac{\left| \frac{\sum d}{n} \right|}{\sqrt{\frac{\sum d^2 - \frac{(\sum d)^2}{n}}{n(n-1)}}} \quad 18)$$

Ergebnisse

Strichdiagramme

Erythemgröße

Betrachtet man in Abbildung 4 das Strichdiagramm, so stellt man fest, daß die Flächenverteilung der Gesunden und dementsprechend der Mittelwert dieser Gruppe (1) am weitesten links, also bei den niedrigeren Flächenwerten, anzutreffen ist. Am stärksten nach rechts reicht der Mittelwert der Gruppe 6, was eine Zunahme der Erythemfläche bei den Patienten mit chronischer Polyarthrititis andeutet, die während des Pyrexal- Hauttests keinerlei medikamentöse Behandlung erhielten. Die Flächenwerte für die Angehörigen der übrigen fünf Gruppen liegen zwischen den erwähnten Werten. Eine Flächendifferenz und damit eine unterschiedliche Lokalisation der Mittelwerte ist zu bemerken zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 (Patienten mit chronischer Polyarthrititis unter medikamentöser Behandlung). Ähnliche Mittelwerte wie bei Gruppe 2 finden wir auch bei den Gruppen 3 (Patienten mit Spondylitis ankylopoetica unter medikamentöser Behandlung) und 4 (Patienten mit degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule). Von diesen Mittelwerten weichen die Gruppen 5 (Patienten mit chronischer Polyarthrititis, bei denen der Pyrexal- Hauttest zweimal vorgenommen wurde) und insbesondere 6 (Patienten mit chronischer Polyarthrititis ohne medikamentöse Therapie) ab. Niedrigere Flächenwerte als die beiden letztgenannten Gruppen lassen die Patienten von Gruppe 7 (Patienten mit Spondylitis ankylopoetica, die während des Hauttests keiner antiphlogistischen Behandlung unterzogen wurden) erkennen. Auffällig erscheinen die relativ geringen Abweichungen der

Mittelwerte voneinander, auf die Signifikanz dieser Differenzen wird später noch rechnerisch eingegangen. Entsprechend stellt die ⁶Abbildung die Flächenwerte der Probandengruppen 1 und 5 dar, die im Abstand von sieben Tagen eine zweite Pyrexal- Injektion erhielten. Bei den Angehörigen von Gruppe 5 war der zweiten Lipopolysaccharid- Injektion eine intraartikuläre Cortisonapplikation vorangegangen. Während die Abszisse wiederum die Größe der Erythemfläche bezeichnet, gibt die Ordinate mit den Ziffern 1 bis 4 die Patientengruppe bzw. die jeweils an dieser vorgenommene Untersuchung an, wobei auf jede Gruppe zwei Untersuchungsgänge (jeweils nach erster und nach zweiter Pyrexal- Injektion) entfielen. Die Betrachtung des Strichdiagramms zeigt, daß keine größeren Abweichungen der Flächenwerte der Probanden von Gruppe 1 nach der ersten und nach der zweiten Pyrexal- Injektion bestehen, im Gegensatz zu den nach der zweiten Lipopolysaccharid- Injektion ermittelten Werten von Gruppe 5. Diese lassen eine deutliche Verschiebung nach links, zu den niedrigeren Flächeneinheiten, erkennen, was einer deutlichen Abnahme der Erythemhöfe, also der entzündlichen Reaktion, entspricht.

Infiltrationsindex

Die Darstellung der Werte für den Infiltrationsindex der Angehörigen der Gruppen 1 bis 7 im Strichdiagramm (Abbildung 5) ergibt eine Abweichung zwischen den Mittelwerten der Gesunden und der Angehörigen von Gruppe 2, deren Mittelwert im Bereich höherer Indexzahlen lokalisiert ist. Die Meßwerte der Gruppen 2 bis 5 lassen keine größeren Unterschiede erkennen. Am weitesten außerhalb der erwähnten Gruppen liegt der Mittelwert für die Infiltrationsindices der Gruppe der Patienten mit chronischer Polyarthrit, die nicht antiphlogistisch behandelt wurden, mit einem Wert von 14,77, was eine Differenz von 7,15 mm zu dem niedrigsten Mittelwert der Gruppe der Gesunden beinhaltet. Ebenfalls im Bereich höherer Indexzahlen liegen die Einzelwerte und somit auch der Mittelwert der Gruppe der Patienten mit Spondylitis ankylopoetica, die keine antiinflammatorische Behandlung

erhielten. Untersucht man mittels Strichdiagramm die Werte für den Infiltrationsindex nach erster und nach zweiter Pyrexal-Injektion für die Gesunden und die Patienten mit chronischer Polyarthrititis, die nach intraartikulärer Cortisonapplikation eine zweite Pyrexal-Injektion bekamen, so ergibt sich für die erste Gruppe nur eine relativ geringe Abweichung der Werte, was für vergleichbare Ergebnisse bei Wiederholung des Hauttests spricht. Ähnlich wie bei der Fläche, so ist auch bei der Untersuchung des Infiltrationsindex eine Abnahme der Werte im Sinne einer Verringerung der entzündlichen Hautfaltenstärke nach intraartikulärer Cortisoninjektion feststellbar. Ob diese Abweichungen bzw. Differenzen einen signifikanten Charakter haben, wird mittels eines anderen statistischen Verfahrens noch abgehandelt. In einem weiteren Strichdiagramm (Abbildung 6) werden die Differenzen der nach der ersten und nach der zweiten Pyrexal-Injektion erhaltenen Flächenwerte der Gruppen 1 und 5 untersucht. Die gewonnenen Ergebnisse werden in ein Koordinatensystem eingetragen, dessen Abszisse die Werte von -30 bis +30 durchläuft und dessen Ordinate mit der Ziffer 1 die gesunden Versuchspersonen bezeichnet und mit der Ziffer 2 die Gruppe der Patienten mit chronischer Polyarthrititis umfaßt. Die Werte von Gruppe 1 ordnen sich größtenteils (mit zwei Ausnahmen) in Nähe des Nullwertes der Abszisse ein, was auf eine nur geringe Abweichung der Flächenwerte bei zweiter Injektion in dieser Gruppe hinweist und Voraussetzung für reproduzierbare Untersuchungen ist. Deutliche Abweichungen vom Nullwert ergeben sich für die Werte der Angehörigen von Gruppe 5 im Sinne einer Abnahme der Erythemfläche nach der Cortisoninjektion.

Erythem- und Infiltrationsdauer

Da die Darstellung der Werte für Erythem- und Infiltrationsdauer für die Angehörigen der einzelnen Gruppen mittels Strichdiagramm wenig aussagekräftig ist, wurden die Mittelwerte für die Erythem- (Abbildung 7) und Infiltrationsdauer hinsichtlich der Gruppen 1 bis 7 in Form eines Blockdiagramms veranschaulicht. Die Abszisse ist in sieben nach rechts fortlaufend numerierte Einheiten unterteilt, deren jede die betreffen-

de Gruppe darstellt. Auf der Ordinate ist die Stundendauer aufgetragen. Die von den einzelnen Probanden erreichten Stunden-zahlen wurden innerhalb der einzelnen Blöcke bzw. Gruppen ein-gezeichnet. In der Darstellung erreicht der Block bzw. der Mit-telwert von Gruppe 5 die größte Höhe, der Block von Gruppe 2 erscheint nur wenig niedriger und wird gefolgt von den Gruppen 6 und 7, also den Patienten mit chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica ohne antiphlogistische Therapie. Mit einer mittleren Erythemdauer von 40,60 Stunden erzielen die Gruppen 1 und 3 gleiche Höhe. Der niedrigste Mittelwert für die Erythemdauer kennzeichnet die Gruppe 4 der Probanden mit dege-nerativen Veränderungen der Wirbelsäule. Untersucht man in gleicher Weise die Infiltrationsdauer (Abbildung 8), so er-reicht Gruppe 5 ebenfalls den höchsten Mittelwert mit 65,20 Stunden, fast gleich hoch reicht der Block von Gruppe 7 (65,00 Stunden), an dritter Stelle liegen die Patienten mit chroni-scher Polyarthrititis, denen während der Untersuchungen keine medikamentöse Behandlung zuteil wurde. Von den noch verbleiben-den vier Blöcken liegen die Mittelwerte für die beiden entzünd-lich rheumatischen Erkrankungen chronische Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica am höchsten (59,50 bzw. 57,10 Stun-den). Nur eine geringe Differenz der Mittelwerte unterscheidet die beiden Blöcke der Gesunden und der Patienten mit degenera-tiver Veränderung der Wirbelsäule.

Eine tabellarische Aufstellung gibt noch Aufschluß über die absolute Erythemdauer, bezogen auf die einzelnen Gruppen (Ab-bildung 9). Angegeben wird in der ersten waagerechten Zeile die Anzahl der Stunden, während der ein Erythem nachweisbar war, die erste senkrechte Spalte bezeichnet mit den Ziffern I bis VII die untersuchten Gruppen. Die Stundenzahlen bewegen sich innerhalb eines Zeitraums von 10 bis zu 82 Stunden nach Anwendung des Lipopolysaccharids. Normalerweise dauert das Erythem -so die Darstellung- 34 bis 58 Stunden an. Deutlich wird ein länger anhaltendes Erythem bei den Angehörigen der entzündlich rheumatischen Erkrankungsformen der Gruppen 2 so-wie 5 bis 7. Bei einem Patienten hält das Erythem sogar 72

Stunden an, zugrunde lag eine wenig bis mäßig aktive chronische Polyarthrititis. Bei den Gesunden und den Patienten mit degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule klingt die entzündliche Hautveränderung relativ schnell, meist schon nach 34 Stunden, ab. Ein sehr ähnliches Bild ergibt sich, wenn man die Infiltrationsdauer (Abbildung 10) entsprechend für die sieben Gruppen darstellt. Bei vier Gruppen liegt der Infiltrationsindex sogar 82 Stunden lang über dem Ausgangswert, wovon überwiegend die unbehandelte Spondylitis ankylopoetica und die chronische Polyarthrititis mit zweimaliger Pyrexal-Injektion betroffen sind.

Korrelationen

Geht es darum, die Beziehungen zwischen zwei Zufalls-Variablen x und y zu klären, so spricht man von einer Korrelation¹⁴⁾. Im Korrelationsdiagramm werden die Häufigkeitsverteilungen für die beiden Variablen x und y gleichzeitig dargestellt¹⁶⁾. Das erste Korrelationsdiagramm beschäftigt sich mit den beiden Variablen Alter des Untersuchten und Größe der gemessenen Erythemfläche nach intracutaner Injektion für die Gruppen mit medikamentös behandelter chronischer Polyarthrititis, Spondylitis ankylopoetica und mit degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule (Abbildung II), sowie die Gesunden. Das Diagramm läßt eine durchschnittliche und vergleichbare Altersverteilung in den einzelnen Krankheitsgruppen erkennen, die markierten Erythemflächen sind am dichtesten im Zahlenbereich zwischen 25 und 35 cm² anzutreffen. Eine Beziehung zwischen dem Alter der Patienten und der Größe der erythematösen Hautveränderung ist nicht ersichtlich. Dies gilt auch für das nächste Korrelationsdiagramm, das die gleichen Variablen für die Gruppen der Gesunden sowie der Patienten mit chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica untersucht, die keine antiphlogistische Therapie erhielten. Auch im nächsten Korrelationsdiagramm läßt sich keine Beziehung herstellen zwischen den erwähnten Variablen bei den Patienten von Gruppe 1 und von Gruppe 5. Untersucht man mittels des Korre-

14) Kreyszig, Statistische Methoden und ihre Anwendungen, Seite 257

16) MC Collough/Atta, Statistik programmiert, Seite 291

lationsdiagramms das Verhältnis zwischen dem Alter von Gesunden sowie von Patienten mit chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica unter medikamentöser Behandlung, ferner von Patienten mit degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule auf der einen Seite und den Infiltrationsindices auf der anderen, so finden sich die beiden entzündlich rheumatischen Erkrankungen etwas häufiger unter den höheren Werten für den Infiltrationsindex, dagegen liegen die Werte der gesunden Versuchspersonen nahezu sämtlich unter einem Wert von 9 mm, wenn man von einer Ausnahme absieht. Eine Abhängigkeit des Infiltrationsindex von dem Alter der Untersuchten läßt sich jedoch nicht ableiten. Legt man den Untersuchungen die Werte von gesunden Probanden sowie von Patienten mit unbehandelter chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica zugrunde, so finden sich die Werte der Gesunden ebenfalls wieder im Bereich niedrigerer Infiltrationsindices bis 10,5 mm, während die Werte für die beiden rheumatischen Erkrankungen oberhalb dieses Grenzwertes angeordnet sind, wenn man von zwei Patienten der Gruppe 7 absieht. Eine Beziehung zwischen dem Alter der Patienten und der Höhe der Infiltrationsindices kann jedoch nicht hergestellt werden.

Das Korrelationsdiagramm der Variablen Alter der Untersuchten und Infiltrationsindices für die Gruppen 1 und 5 führt ebenso wenig zu einem verwertbaren Ergebnis.

Die Beziehung zwischen dem Alter der Untersuchten und der Erythemdauer wird danach für die gesunden Versuchspersonen und die Patienten mit chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica unter medikamentöser Therapie sowie für diejenigen mit Osteochondrose und Spondylose der Wirbelsäule überprüft. Im Bereich der untersten Stufe der durch die Randwerte entstehenden Dreiecksfigur sind überwiegend Patienten mit degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule vertreten, während man die Patienten mit den entzündlich rheumatischen Erkrankungen größtenteils in Höhe der Erythemdauer von 48 und 58 Stunden antrifft, bei einem Probanden mit chronischer Polyarthrititis hielt das Erythem 72 Stunden an. Weitere Aussagen sind der

Darstellung nicht zu entnehmen.

Ebensowenig stellt sich in der nächsten Abbildung ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Erythemdauer bei Gesunden und Patienten mit chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica dar, die während der Untersuchungen keine Medikamente erhielten. Untersucht man die Beziehung zwischen dem Alter und der Erythemdauer bei Gesunden und an chronischer Polyarthrititis Erkrankten, bei denen nach einer intraarticulären Cortisonapplikation eine zweite Pyrexal-Injektion folgte, so ist auch hier wieder eine Zuordnung der Werte von Patienten mit chronischer Polyarthrititis zu den höheren Stundenzahlen zu konstatieren, ein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen ergibt sich jedoch nicht.

Nachfolgend werden die Werte hinsichtlich des Alters der Probanden und der Infiltrationsdauer für die Gruppen 1 bis 4 zueinander in Beziehung gesetzt. Auch hier zeigen die entzündlich rheumatischen Erkrankungen, insbesondere die chronische Polyarthrititis, ein langsames Abklingen der entzündlichen Hautveränderungen, in diesem Fall des Infiltrationsindex, gegenüber den anderen beiden Gruppen, darüber hinausgehende Abhängigkeiten können jedoch dem Korrelationsdiagramm nicht entnommen werden. In gleicher Weise wird das Verhältnis zwischen dem Lebensalter der Patienten und der Infiltrationsdauer für die Gruppen der Gesunden sowie der Probanden mit chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica ohne antiinflammatorische Behandlung geprüft. Wiederum zeigt sich, daß die entzündliche Veränderung des Infiltrationsindex bei den gesunden Personen schneller abklingt als bei den beiden anderen Gruppen. Eine feste Beziehung zwischen den untersuchten Variablen läßt sich nicht erkennen. Abschließend werden die bei den Gruppen 1 und 5 nach der ersten und nach der zweiten Pyrexal-Injektion gemessenen Werte für die Infiltrationsdauer und das jeweilige Lebensalter im Korrelationsdiagramm eingezeichnet. Bei einem Patienten der Gruppe 5 ist die Infiltrationsdauer nur 34 Stunden lang zu beobachten. 48 Stunden lang ist dieser Wert in acht Fällen von chronischer Polyarthrititis und bei elf Gesunden meß-

bar. Noch 72 Stunden nach der Pyrexal- Injektion ist der Infiltrationsindex bei sieben Patienten mit chronischer Polyarthrititis der Gruppe 5 und einem Gesunden erhöht, nach 82 Stunden ist dies lediglich noch bei zwei Patienten der Gruppe 5 der Fall. Hieraus ergibt sich wiederum ein längeres Festehenbleiben der entzündlich veränderten Dicke der Haut bei den Patienten mit chronischer Polyarthrititis, eine Beziehung zum Alter der Untersuchten ist jedoch nicht ersichtlich.

Daran anschließend wird die Korrelation zwischen den Variablen Aktivität der Erkrankung und Erythemfläche für die chronische Polyarthrititis und die Spondylitis ankylopoetica graphisch verdeutlicht (Abbildung 12). Die Aktivität der jeweiligen Erkrankung wird auf der x-Achse bezeichnet und durchläuft die Stadien von ^(aktiv)kaum über ^(aktiv)wenig und ^(aktiv)mäßig bis hoch aktiv. Die Fläche ist auf der y-Achse vermerkt, die Unterteilung verläuft von 0 bis 100. Erkennbar ist eine überwiegende Zuordnung beider Erkrankungsgruppen zum mäßigen Aktivitätsgrad. Bei mäßiger Aktivität zweier Erkrankungen von chronischer Polyarthrititis liegt im einen Fall die Erythemfläche bei einem Wert von $6,7 \text{ cm}^2$, im anderen in Höhe von $33,2 \text{ cm}^2$. Der kleinste Flächenwert beträgt bei der Spondylitis ankylopoetica $13,3$, der höchste Wert $77,7 \text{ cm}^2$ bei mäßiger Aktivität der Grunderkrankungen. Die Streubreite innerhalb der einzelnen Aktivitätsgrade ist also bezüglich der Fläche sehr groß. Daraus ergibt sich, ebenso wie aus den übrigen Werten, das Fehlen einer eindeutigen Beziehung zwischen den beiden Variablen.

Auch bei Prüfung der Korrelation zwischen der Aktivität der beiden entzündlichen Erkrankungen und dem Infiltrationsindex wird ein Zusammenhang vermißt: der niedrigste Wert für den Infiltrationsindex liegt bezüglich der chronischen Polyarthrititis bei $7,0$, für die Spondylitis ankylopoetica bei $5,1 \text{ mm}$, der höchste Wert beträgt bei der chronischen Polyarthrititis $12,6$, bei der Spondylitis ankylopoetica $13,4 \text{ mm}$, wobei der Aktivitätsgrad den Infiltrationsindex nicht beeinflusst.

Ebensowenig ergibt sich eine Korrelation zwischen dem Aktivitätsgrad und der Erythemdauer. Auch hinsichtlich der Aktivität

und der Infiltrationsdauer der Angehörigen der Gruppen chronische Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica fällt im Korrelationsdiagramm auf, daß die Mehrzahl vor allem der Patienten mit Spondylitis ankylopoetica an einer mäßig aktiven Erkrankung nach den erwähnten Kriterien hierfür leiden. Dagegen sind die Werte für die Untersuchten mit chronischer Polyarthrititis verstreut über die Aktivitätsgrade von kaum bis mäßig - ziemlich aktiv. Bei je zwei Patienten der Gruppen 2 und 3 dauert das Erythem nur 34 Stunden an. Bei einer großen Anzahl der Leidenden klingt die Infiltrationsdauer erst nach 58 Stunden ab (9 Patienten mit Spondylitis ankylopoetica und 8 Patienten mit chronischer Polyarthrititis). 72 Stunden lang ist ein erhöhter Infiltrationsindex bei 5 Patienten mit Spondylitis ankylopoetica und bei 6 Patienten mit chronischer Polyarthrititis zu registrieren, in einem Fall der letztgenannten Erkrankung liegt er nach 82 Stunden noch über dem Ausgangswert. Eine Verbindung zwischen dem Aktivitätsgrad der entzündlich rheumatischen Erkrankungen und der Zeitdauer, während der ein erhöhter Infiltrationsindex meßbar war, läßt sich auch hier nicht herstellen.

Interessant erscheint auch die Untersuchung der Variablen Dauer der Erkrankung und Erythemfläche bei den Patienten der Gruppen 2 und 3 (Abbildung 13). Die Dauer der Erkrankung wird der Abszisse entnommen und reicht bis zu einem Zeitpunkt von 40 Jahren nach Erkrankungsbeginn, die Flächeneinteilung auf der Ordinate erstreckt sich von 0 bis 70. Erkennbar ist in dem Diagramm ein angedeutet linearer Anstieg der Flächengröße mit zunehmender Dauer beider Erkrankungen bis zu einem Zeitpunkt von 21 Jahren nach Beginn des Leidens. Von diesem Punkt bis zu einem Zeitpunkt von 32 Jahren nach Ausbruch der Erkrankung waren keine Patienten einzuordnen. Die danach noch folgenden beiden Werte, 32 und 35 Jahre nach Auftreten der ersten Krankheitssymptome, zeigen eine abfallende Tendenz. Da für den Zeitraum von 21 bis 32 Jahre nach Erkrankungsbeginn für beide Krankheiten eine Eintragungslücke besteht, ist der weitere Verlauf der Kurve in diesem Bereich nicht mit Sicherheit zu bestimmen. Versucht man, aus den eingetragenen Werten

die Kurve so zu ergänzen, wie sie möglicherweise verlaufen könnte, so ergibt sich das Bild eines nach unten geöffneten Bogens. Somit wäre eine mit dem Alter der Erkrankung zunächst zunehmende und dann abfallende Neigung zu entzündlichen Hautreaktionen möglich. Diese Annahme würde mit der Beobachtung übereinstimmen, daß über Jahrzehnte "alte" chronische Polyarthritiden und Erkrankungen an Spondylitis ankylopoetica zwar meist entsprechende Deformierungen, aber sehr oft keine hohe Aktivität mehr zeigen, sie sind "ausgebrannt". Untersucht man in entsprechender Weise die Dauer der Erkrankung und den Infiltrationsindex bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica, so ergibt sich auch hier wiederum der vakante Bereich in dem Zeitabschnitt 21 bis 32 Jahre nach Erkrankungsbeginn. Die in den davor liegenden Jahren bzw. Abszissenwerten eingezeichneten Meßergebnisse für den Infiltrationsindex lassen jedoch keine Gesetzmäßigkeiten erkennen. Das gleiche gilt für die Untersuchung der Krankheitsdauer und die zugehörige Erythem- bzw. Infiltrationsdauer. Die Werte der Patienten, deren Erkrankungsbeginn an chronischer Polyarthrititis 32 und 35 Jahre zurückliegt, bewegen sich z.B. nach der graphischen Darstellung bezüglich Erythem- und Infiltrationsdauer innerhalb der Werte, die auch bei Patienten mit 1 bis 19-jähriger Erkrankungsdauer beobachtet werden. Durchschnittlich liegen die Werte für die Infiltrationsdauer etwas höher (ungefähr 24 Stunden) als die Werte für die Erythemdauer.  Wie verhält es sich nun mit dem Stadium (Abbildung 14) der beiden entzündlich rheumatischen Erkrankungen und der Größe der nach Pyrexal-Injektion gemessenen Erythemfläche? Das Stadium der jeweiligen chronischen Polyarthrititis ist entsprechend den Kriterien der American Rheumatism Association der Unterteilung der Abszisse von 0 bis 5 zu entnehmen, die y-Achse bezeichnet die Erythemfläche. Die Flächenwerte der Probanden liegen über dem Flächenwert 6,7 und unter 24,4 cm². Eine eindeutige Zuordnung zu dem Stadium der Erkrankung ist jedoch nicht möglich. Entsprechend werden die vier Stadien der Iliosacralgelenks-Arthritis bei der Gruppe der medikamentös behandelten Spondylitis anky-

lopoetica mit den zugehörigen Erythemflächen dargestellt. Die geringste Erythemfläche beträgt hier 13,3, die größte 77,7 cm². Die meisten, nämlich elf Patienten, leiden an einer Iliosacralgelenks- Arthritis des Stadiums IV, während das Stadium II gar nicht vertreten ist. Die den beiden Variablen entsprechenden Werte der Untersuchten erscheinen ohne festen Zusammenhang in das Diagramm eingestreut.

Auch bei der Darstellung der Stadien der Gruppen 2 und 3 und des zugehörigen Infiltrationsindex läßt sich kein Verhältnis zwischen den untersuchten Variablen ableiten, was schon daraus ersichtlich ist, daß sowohl der kleinste Wert von Gruppe 3 mit 5,1 mm, als auch der höchste mit 13,4 mm in Höhe des Stadiums IV zu finden ist. Eine Verbindung zwischen dem Stadium der beiden entzündlichen Leiden und der Erythemdauer ist ebenfalls nicht herzustellen, was auch für die Infiltrationsdauer gilt: der größte Teil der Patienten (elf) von Gruppe 3 ist in Höhe des Stadiums IV aufzufinden. Diese Anzahl -mehr als die Hälfte der Gruppe- teilt sich auf in die Infiltrationsdauer 34, 48, 58 und 72 Stunden, wobei allein fünf Patienten eine Infiltrationsdauer von 58 Stunden aufweisen. Je zwei Patienten des Stadiums II bis III sind in Höhe einer Infiltrationsdauer von 48 und 58 Stunden eingetragen, ein Patient mit gleichem Entzündungsgrad der Iliosacralgelenke liegt mit dem Infiltrationsindex 72 Stunden lang über dem Ausgangswert. Drei weitere Patienten mit geringer Iliosacralgelenks- Arthritis haben eine Infiltrationsdauer von 58 und 72 Stunden (ein bzw. zwei Patienten). Ein Patient des Stadiums III bis IV bewegt sich laut Darstellung ebenfalls im 58- Stunden- Bereich. Aus den Darstellungen läßt sich somit kein Einfluß des Erkrankungsstadiums auf die Infiltrationsdauer ersehen.

Interessant erscheint auch die Klärung der Frage, ob sich eine Beziehung herstellen läßt zwischen dem Grad der Dysproteinämie, vertreten durch den 1-Stunden-Wert der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, und den zugehörigen Erythemflächen bei den Probanden mit medikamentös behandelter

chronischer Polyarthrititis (Abbildung 15) und Spondylitis ankylopoetica (Abbildung 16). Eine gewisse Häufung für die 1-Stunden-Werte 7, 8 und 9 mm n.W. der Blutsenkungsreaktion von Patienten mit chronischer Polyarthrititis ist bei einem Flächenwert von 33,7 bis 45 cm² zu bemerken, Flächenwerte in nahezu gleicher Höhe sind jedoch auch bei hohen 1-Stunden- Werten der Blutsenkungsreaktion bis 53 mm n.W. anzutreffen, ähnliches gilt für die Patienten mit Spondylitis ankylopoetica. Der überwiegende Teil der Meßergebnisse bewegt sich, was die Erythemfläche betrifft, zwischen 19,7 und 36,3 cm². Eine Beziehung zu dem entsprechenden 1-Stunden-Wert der Blutsenkungsreaktion wird auch hier vermißt.

Setzt man als weiteren Parameter der entzündlichen Hautreaktion den Infiltrationsindex der Gruppen 2 und 3 zu dem 1- Stunden-Wert der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in Relation, so ergibt sich wiederum ein Bild, das keine gegenseitige Zuordnung erkennen läßt. Zwischen dem niedrigsten Infiltrationsindex von 7,0 und dem größten von 12,6 mm sind die für die Angehörigen von Gruppe 2 eingezeichneten Ergebnisse so angeordnet, daß sich eine Beziehung zwischen den untersuchten Größen nicht ableiten läßt. Für die Gruppe 3 sind die Meßergebnisse zwischen den Extremwerten 5,1 und 13,4 mm der Ordinate (Infiltrationsindex) und 6 bis 70 der Abszisse (1-Stunden-Wert der Blutsenkungsreaktion) registriert.

Untersucht man die Verhältnisse hinsichtlich des 1- Stunden-Wertes der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und der Erythemdauer für die Patienten mit medikamentös behandelter chronischer Polyarthrititis, so liegt bei den Probanden mit der höchsten Erythemdauer der 1- Stunden- Wert der Blutsenkungsgeschwindigkeit mit 33 mm n.W. noch im mittleren Bereich der dargestellten Werte, ebenso ermangelt es bei den übrigen Werten eines feststellbaren Zusammenhangs. Auch läßt sich kein Ergebnis für die Gruppe der Patienten mit medikamentös behandelter Spondylitis ankylopoetica ableiten: mit einer Zeitspanne von 48 bis 58 Stunden, während der das Erythem nachweisbar ist, sind acht Patienten betroffen. Davon sind nur drei Patienten

dem Bereich hoher 1- Stunden- Ergebnisse der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und fünf diesbezüglich dem Bereich niedriger bis mittlerer Werte zuzuordnen. Dies wird durch die übrigen Ergebnisse bestätigt.

Sodann werden die Werte der Angehörigen von Gruppe 2 hinsichtlich der Variablen 1- Stunden- Wert der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und Infiltrationsdauer einander zugeordnet.

Außer der Tendenz des vergrößerten Infiltrationsindex, erst nach größeren Zeitspannen bis zu 82 Stunden nach Pyrexal- Injektion unter den Ausgangswert abzusinken, lassen sich keine weiteren Schlüsse aus dem Diagramm ziehen. Ähnliches gilt für die Probanden mit Spondylitis ankylopoetica: bei den meisten, nämlich 9 Patienten, ist der Infiltrationsindex 58 Stunden lang erhöht. Vier Patienten weisen eine Infiltrationsdauer von 48 Stunden und fünf die höchste Dauer von 72 Stunden auf. Zwei Patienten zeigen 34 Stunden lang einen erhöhten Infiltrationsindex. Die zugehörigen 1- Stunden- Werte der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit liegen beziehungslos zwischen 6 und 70 mm n. W.

Viscerale Manifestationen und Komplikationen konnten nicht mit den vier Kriterien der entzündlichen Hautreaktion in Beziehung gebracht werden: unter den Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen befand sich nur ein Proband mit Verdacht auf viscerale Manifestation. Es handelte sich um eine wenig bis mäßig aktive Spondylitis ankylopoetica mit Verdacht auf geringe Aorteninsuffizienz, wahrscheinlich bei Aortitis im Rahmen der Grunderkrankung.

Test nach Scheffé

Untersucht man mittels des dritten statistischen Verfahrens die durch einfache Varianzanalyse gewonnenen Werte nach der S-Methode von Scheffé, so ergeben sich folgende Resultate für die vier Prüfgrößen der entzündlichen Hautreaktion.

Zunächst werden die Flächenwerte auf signifikante Unterschiede hin betrachtet. Das Mittlere Abweichungsquadrat beträgt innerhalb der sieben Gruppen 204, 1173, der Fisher-Wert liegt bei 3,7803 und ist damit signifikant. Der Erythemflächenvergleich

zwischen Gesunden und Patienten mit medikamentös behandelter chronischer Polyarthrititis ergibt nach Einsetzen in die erwähnte Gleichung den Wert 1,77. Da das Ergebnis des Bruches über dem Wert 4,23 liegen muß, wenn ein signifikanter Unterschied zwischen den Erythemflächen der beiden Erkrankungsgruppen bestehen soll, ist mit dem Resultat 1,77 diese Bedingung nicht erfüllt, das heißt: der Flächenunterschied ist zufallsbedingt. Ähnlich wertbar ist das Ergebnis hinsichtlich der Flächenverhältnisse zwischen gesunden Probanden und Patienten mit medikamentös behandelter Spondylitis ankylopoetica. Auch hier fällt der Wert mit 1,98 nicht signifikant aus. Zwischen Gesunden und Patienten mit degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule ergibt sich ein Wert von 2,25, der nicht signifikant ist. Ebenfalls zeigen sich keine signifikanten Flächenunterschiede zwischen den Patientengruppen mit chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica, die eine medikamentöse Behandlung erhielten und denen, die während der Untersuchungen darauf verzichteten mußten. Im Falle der antiphlogistisch behandelten und der nicht therapierten chronischen Polyarthrititis lautet das Ergebnis des Kontrastes nach Scheffé 3,04, bei den beiden Gruppen der Spondylitis ankylopoetica 1,13.

In gleicher Weise werden die Werte für den Infiltrationsindex der S- Methode nach Scheffé unterzogen. Für den Infiltrationsindex beträgt das MAQ 4,6951 (innerhalb der Gruppen), der Fisher- Wert zwischen den Gruppen 13,5678, er ist damit signifikant. Der Kontrast nach Scheffé ergibt für die Gruppe der Gesunden und der Patienten mit medikamentös behandelter chronischer Polyarthrititis den Wert 8,87. Die nächste Gleichung untersucht Gesunde und Patienten mit Spondylitis ankylopoetica (behandelt) mit dem Ergebnis von 9,36. Auch dieser Wert liegt über dem Grenzbereich für eine 1%ige Fehlerquote, nämlich 4,23, und beinhaltet damit einen signifikanten Unterschied. Dieser läßt sich auch zwischen dem Infiltrationsindex von Gesunden und Probanden, die an degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule leiden, feststellen: 8,26 lautet das Ergebnis der Berechnung. Den stärksten Unterschied bezüglich des Infiltrationsin-

dex findet man zwischen den Gruppen der an chronischer Polyarthrititis leidenden Patienten mit und ohne antiphlogistische Therapie, es ergibt sich das Resultat 18,11. Weniger große Differenzen zeigen sich hinsichtlich der Gruppen der medikamentös behandelten und unbehandelten Probanden mit Spondylitis ankylopoetica. Auch hier ergibt der Kontrast nach Scheffé mit 12,42 einen signifikanten Unterschied. Somit weisen alle fünf den Infiltrationsindex betreffenden linearen Kontraste Werte auf, die über dem Signifikanzwert von 4,23 liegen, am stärksten ausgeprägt im Vergleich der Gruppen 2 und 6. Es lassen sich also für die erwähnten Kontraste signifikante Unterschiede nachweisen, die jedoch nach statistischer Erfahrung nicht hoch genug sind, um relevante Aussagen davon ableiten zu können.

Weiter wird die Zeitdauer des Erythems bewertet. Das Mittlere Abweichungsquadrat innerhalb der Gruppen beträgt für diese Größe 88,6224, der Fisher- Wert 1,9813, er ist damit nicht signifikant. Stellt man die Erythemdauer von Gesunden der von Patienten mit chronischer Polyarthrititis gegenüber, kommt man zu dem Ergebnis von 1,37. Ebenso wenig signifikant fällt der Vergleich zwischen gesunden Personen und solchen, die an Spondylitis ankylopoetica und an Osteochondrose und Spondylose der Wirbelsäule leiden, aus. Für das erste Gruppenpaar ergibt sich der Wert 0, für das zweite ein Ergebnis, das noch unter 1 liegt. Nicht anders fällt die Berechnung für die Gruppen 2 und 6 aus: Das Ergebnis des Bruches beträgt 0,239. Nach Scheffé folgt für die antiphlogistisch behandelte und die unbehandelte Spondylitis ankylopoetica der Wert 0,767, was einen signifikanten Unterschied in der Erythemdauer auch bei diesen beiden Erkrankungsgruppen ausschließt.

Schließlich wird noch die Infiltrationsdauer nach Scheffé beurteilt. Das MAQ der Varianzanalyse innerhalb der Gruppen liegt diesbezüglich bei 116,0388, der Fisher- Wert ist mit 3,0494 signifikant. Bei der Gegenüberstellung der Gesunden mit der Gruppe der chronischen Polyarthrititis zeigt sich kein signifikanter Unterschied (1,22). Der Wert nimmt weiter ab, wenn man den linearen Kontrast zwischen gesunden Probanden und Unter-

suchten mit Spondylitis ankylopoetica ermittelt (0,65). Wird der Bruch für Gesunde und für die Gruppe der an Osteochondrose und Spondylose der Wirbelsäule Leidenden aufgestellt, erhält man das Ergebnis 0,26. Die Untersuchung auf signifikante Unterschiede enttäuscht auch hinsichtlich des Ergebnisses bei den Gruppen der medikamentös behandelten und der unbehandelten chronischen Polyarthrititis sowie der medikamentös therapierten und der nicht therapierten Spondylitis ankylopoetica. Im ersten Fall kommt man zu dem Wert 1,08, für das letzte Gruppenpaar zu dem Ergebnis 1,89. Durch die linearen Kontraste nach Scheffé lassen sich also für die sieben Probandengruppen weder bezüglich der Erythemfläche und Erythemdauer, noch für die Infiltrationsdauer signifikante Unterschiede nachweisen. Diese ergeben sich lediglich bezüglich des Infiltrationsindex. Die ermittelten Unterschiede sind jedoch bei dieser Variablen zu gering ausgeprägt, um Anlaß zu weiteren Aussagen sein zu können.

Darstellung des F- Werts der einfachen Varianzanalyse zwischen den sieben Gruppen pro Variable und Ergebnis des Tests nach Scheffé

In einer tabellarischen Aufstellung wird sodann der F- Wert der einfachen Varianzanalyse zwischen den sieben Gruppen pro Variable und das Ergebnis des Tests nach Scheffé im Anschluß an die Varianzanalyse veranschaulicht (Abbildung 17). Die Mittelwertsdifferenzen beziehen sich auf die Variablen Erythemfläche, Infiltrationsindex, Erythem- und Infiltrationsdauer. Die erste waagerechte Zeile bezeichnet die sieben Gruppen, die zweite Zeile gibt die betreffenden Mittelwerte der Gruppen an. Ganz rechts in der obersten Reihe wird jeweils die untersuchte Variable vermerkt, auf die sich die Mittelwerte der Gruppen beziehen. Der F- Wert betrifft die jeweilige Variable. In den dargestellten Feldern ist die Differenz der Mittelwerte zwischen denjenigen Gruppen zu ersehen, die die erste waagerechte und die erste senkrechte Zeile bezeichnen. Die Gruppen, zwischen denen sich, nach Division im Test nach Scheffé, signifikante Unterschiede ergeben, sind durch ein Kreuz gekennzeichnet.

net.

Überblick über die Größe der Mittelwerte, der Standardabweichung, der Spannweite und der Probandenzahl hinsichtlich der vier Variablen

Danach wird ein Überblick gegeben über die Größe der Mittelwerte, der Standardabweichung, der Spannweite und der Probandenzahl der einzelnen Gruppen für die Variablen Fläche, Infiltrationsindex, Erythem- und Infiltrationsdauer (Abbildung 18). Die Mittelwerte, die aus der Summe aller einzelnen Punkt- oder Beobachtungswerte, dividiert durch die Anzahl der Beobachtungen, gebildet werden,¹⁶⁾ sind ebenso wie die Standardabweichung der Varianzanalyse entnommen. Die Standardabweichung ist definiert als die Quadratwurzel aus der mittleren quadrierten Abweichung¹⁶⁾ oder Varianz. Diese ist ein Maß dafür, wie stark die Beobachtungen durchschnittlich von ihrem Mittelwert abweichen¹⁸⁾. Die Spannweite oder Variationsbreite einer Verteilung ist festgelegt als der Abstand zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Wert der Verteilung¹⁶⁾ und läßt sich dadurch berechnen, daß man den niedrigsten Wert vom höchsten subtrahiert.

Von den Patienten der Gruppen 1 und 5 wurden lediglich die nach der ersten Pyrexal- Injektion erhaltenen Werte eingetragen. Bezüglich der Fläche liegt der Mittelwert von Gruppe 6 mit 44,84 am höchsten, daran schließen sich die anderen entzündlichen Erkrankungen an. Die Standardabweichung ist am größten bei Gruppe 5, am kleinsten bei Gruppe 4, weicht ansonsten wenig ab. Die Standardabweichung stellt das gebräuchlichste Maß für die Streuung dar, es besitzt nicht die Nachteile der Spannweite, die ein eher grobes Maß für die Streuung beinhaltet¹⁶⁾. Entsprechend der Standardabweichung fällt auch die Spannweite für Gruppe 5 mit 98,8 am höchsten aus.

Weiter ergibt sich hinsichtlich des Infiltrationsindex der höchste Mittelwert (14,77) bei den Patienten mit unbehandelter

16) Mc Collough, Celeste/Atta, Statistik programmiert, Seite 138, 139

16) Mc Collough/Atta, Statistik programmiert, Seite 159

18) Sachs, Statistische Methoden, Seite 19

16) Mc Collough/Atta, Statistik programmiert, Seite 152

16) Mc Collough/Atta, Statistik programmiert, Seite 157

chronischer Polyarthrititis. Die medikamentös entsprechend eingestellten Probanden erzielten dagegen nur einen Mittelwert von 9,97. Hohe Werte erreichen auch die antiphlogistisch behandelten und unbehandelten Patienten mit Spondylitis ankylopoetica (10,10 bzw. 13,39). Den geringsten Wert zeigen die Gesunden (7,62). Mit 3,52 liegt die Standardabweichung und mit 10,1 die Spannweite der Patienten mit unbehandelter chronischer Polyarthrititis am höchsten. Der kleinste Wert ergibt sich mit 4,8 für die Spannweite der Gesunden.

Hinsichtlich der Erythemdauer finden sich gleiche Mittelwerte für Angehörige von Gruppen 1 und 3 (40,60). Die längste Dauer erzielten mit 46,00 Stunden die Patienten von Gruppe 5, die kürzeste Dauer die Untersuchten von Gruppe 4 (37,30). Bei den entzündlich rheumatischen Erkrankungen liegt der Mittelwert für die Erythemdauer am höchsten. Die Standardabweichung ist am stärksten ausgeprägt bei der medikamentös behandelten chronischen Polyarthrititis (11,30), am schwächsten bei den Patienten mit Osteochondrose und Spondylose der Wirbelsäule (7,05). Analog zur Standardabweichung ist die höchste Spannweite bezüglich der Erythemdauer mit einem Wert von 38 bei den Patienten mit chronischer Polyarthrititis anzutreffen. Bei der Mehrzahl der Gruppen, nämlich fünf, wird eine Spannweite von 24 ermittelt. Am längsten, nämlich 65,20 Stunden, liegt der Infiltrationsindex im Mittel bei den Patienten über dem Ausgangswert, denen bei zugrundeliegender chronischer Polyarthrititis nach intraartikulärer Cortisonapplikation ein zweites Mal Pyrexal injiziert wurde. Dann folgen die Gruppen der Probanden mit unbehandelter Spondylitis ankylopoetica und chronischer Polyarthrititis mit 65,00 und 64,00 Stunden. Die niedrigsten Mittelwerte ergeben sich für die Untersuchten mit degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule (53,30) und für die Gesunden (54,40). Die Standardabweichung ist am stärksten ausgeprägt bei den Patienten mit antiphlogistisch behandelter chronischer Polyarthrititis (12,89), geringe Unterschiede zeigt die Streuung für die Gruppen mit Spondylitis ankylopoetica (11,50) und chronische Polyarthrititis mit zweimaliger Pyrexal-Injektion (10,19). Die niedrigste

Standardabweichung weisen die Gesunden mit 7,93 auf. Analog zu dem Geschilderten differiert die Spannweite bei Gruppe 2 (48 Stunden) am stärksten, bei Gruppe 1 mit einem Wert von 24 Stunden am wenigsten. Die Anzahl der Untersuchten pro Gruppe reicht von 10 bis 20.

t-Test für verbundene Stichproben

Mittels des vierten statistischen Verfahrens, nämlich des t-Tests für verbundene Stichproben, werden zunächst die Patienten mit chronischer Polyarthritits untersucht, bei denen nach intraartikulärer Cortisoninjektion eine zweite Pyrexal- Injektion erfolgte. Durch Einsetzen in die erwähnte Formel ergibt sich für die Flächenwerte mit 3,877 ein signifikanter Unterschied ($p < 1\%$) bezüglich der beiden Untersuchungsreihen. Die Standardabweichung beträgt 9,79. Für den Infiltrationsindex errechnet sich der Wert $\hat{t} = 4,559$ ($p < 1\%$), der einen signifikanten Unterschied der Ergebnisse vor und nach Cortisonanwendung beinhaltet. Standardabweichung: 1,61. Das gleiche gilt für die Erythemdauer, die sich mit $\hat{t} = 3,363$ ($p < 1\%$) signifikant unterscheidet. Die Standardabweichung liegt bei 7,47. Wie verhält sich nun die Infiltrationsdauer bei den Untersuchungsreihen der chronischen Polyarthritits vor und nach der intraartikulären Cortisoninjektion? Die Berechnung im t- Test führt zu dem Ergebnis $\hat{t} = 3,713$ ($p < 1\%$). Standardabweichung 11,64. Somit ergibt sich für alle vier Untersuchungskriterien bei Gruppe 5 ein signifikanter Unterschied. Das bedeutet, daß sich sowohl die Erythemfläche, als auch der Infiltrationsindex, die Erythem- und die Infiltrationsdauer durch Cortisonbehandlung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in der Weise beeinflussen ließen, daß eine Abnahme der entzündlichen Reaktionen beobachtet werden kann. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen des Strichdiagramms überein.

Schließlich werden die nach der ersten und die nach der zweiten Pyrexal- Injektion erhaltenen Ergebnisse bei der Gruppe der Gesunden mittels des t- Tests für den Vergleich zweier Mittelwerte verbundener Stichproben geprüft. Bezüglich der Erythemfläche läßt sich der Wert $\hat{t} = 0,436$ errechnen, der einen nicht

signifikanten Unterschied darstellt. Die Standardabweichung ist in diesem Fall $s = 3,1$. Für den Infiltrationsindex gilt das Ergebnis $\hat{t} = -0,864$, das ebenfalls einen nicht signifikanten Unterschied bedeutet. Standardabweichung $s = 0,36$. Führt man den t-Test für verbundene Stichproben bezüglich der Erythemdauer durch, so lautet das Ergebnis: $\hat{t} = -0,144$. Wiederum handelt es sich um einen nicht signifikanten Unterschied. Die Standardabweichung liegt bei 5,86. Auch hinsichtlich der Infiltrationsdauer läßt sich mit dem Berechnungsergebnis: $\hat{t} = 1,673$ ein nicht signifikanter Unterschied vermerken. Die Standardabweichung hat den Wert $s = 4,99$. Es läßt sich also sagen, daß sich anlässlich der nach der ersten und der nach der zweiten Pyrexalapplikation durchgeführten Untersuchungen bei allen vier Meßgrößen für die Gruppe der Gesunden kein signifikanter Unterschied zeigt. Damit wird die Vorbedingung für die der Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen, nämlich die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, für die gesunden Probanden erfüllt.

Zusammenfassung

In den Jahren 1971 bis 1974 wurden sieben Probandengruppen mit insgesamt 105 Personen während einer stationären Behandlung in der Klinik für Rheumakranke in Bad Kreuznach einem Lipopolysaccharid- Hauttest unterzogen. Bei den Versuchspersonen handelte es sich um Gesunde, um Kranke mit chronischer Polyarthrititis und mit Spondylitis ankylopoetica sowie um Patienten mit Osteochondrose und Spondylose der Wirbelsäule. Bei den Probanden mit den beiden entzündlich rheumatischen Erkrankungsformen wurde der Pyrexal- Hauttest sowohl unter medikamentöser als auch ohne antiphlogistische Behandlung durchgeführt. Eine Gruppe schließlich umfaßte Patienten mit chronischer Polyarthrititis, bei denen das Verhalten vor und nach intraartikulärer Corticosteroidanwendung im Hauttest geprüft wurde.

Kriterien der entzündlichen Hautreaktion sind die Flächenausdehnung des nach der intracutanen Injektion auftretenden Erythems, die Intensität der Schwellung in dem entzündlich veränderten Bereich ("Infiltrationsindex"), die Erythemdauer sowie die Infiltrationsdauer. Diese vier Werte wurden anlässlich zeitlich genau festgelegter Kontrolluntersuchungen ermittelt. Die Erythemfläche wurde mit dem Planimeter, der Infiltrationsindex mit dem Cutimeter bestimmt.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels vier statistischer Verfahren der Varianzanalyse: 1) Graphische Darstellung der Einzelwerte pro Gruppe in Strichdiagrammen, 2) Darstellung der Beziehung zweier Variabler durch Korrelationsdiagramme, 3) Prüfung auf Unterschiede zwischen den Gruppen mittels einfacher Varianzanalyse mit anschließendem Test nach Scheffé, 4) Berechnung der Präzision aus Doppelbestimmungen als Maßzahl für die Reproduzierbarkeit der Methode (t-Test für verbundene Stichproben).

Die Bearbeitung zielte auf die Beantwortung folgender Fragen: Ergeben sich beim einzelnen Patienten reproduzierbare Resultate oder sind die Spontanschwankungen der entzündlichen Hautveränderung zu groß? Wie groß ist die Schwankungsbreite? Wie lauten die Ergebnisse bei Gesunden? Welchen Einfluß hat das Lebensalter? Bestehen Unterschiede in der Entzündungsbereitschaft der Haut bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen? Gibt es bei der chronischen Polyarthrititis und der Spondylitis ankylopoetica Zusammenhänge zwischen der Entzündungsbereitschaft der Haut und klinischen Kriterien der Erkrankung, repräsentiert durch die Aktivität, durch das Stadium sowie durch die Dauer der Erkrankung? Weiter wurde der Grad der Dysproteinämie zu der entzündlichen Reaktion der Haut in Beziehung gesetzt. Schließlich wurde noch die Frage untersucht, ob sich die Entzündungsbereitschaft der Haut bei den beiden entzündlich rheumatischen Erkrankungen unter der Behandlung mit antiphlogistischen Medikamenten und mit Corticosteroiden verändert.

Die Auswertung der Meßergebnisse zeigt verwertbare

Resultate für den Infiltrationsindex zwischen den erwähnten Gruppen. Diese Unterschiede sind zwar signifikant, jedoch nicht so hoch, daß ihnen ein absolut verbindlicher Aussagewert inne-
wohnt. Ein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen Dauer der Erkrankung bei den entzündlich rheumatischen Prozessen und der Größe der Erythemflächen erscheint angesichts der Darstel-
lung im Korrelationsdiagramm (zweites statistisches Verfahren) möglich, zu einer sicheren Aussage wäre jedoch eine größere Anzahl von Meßergebnissen erforderlich. Mit dem t-Test für ver-
bundene Stichproben (viertes statistisches Verfahren) lassen sich bei den Gesunden reproduzierbare Ergebnisse für alle vier Prüfgrößen der entzündlichen Hautveränderung nach der ersten und der zweiten Pyrexal- Injektion nachweisen. Dieses Verfahren zeigt auch signifikante Unterschiede für die nach einer intra-
articulären Corticosteroidinjektion ermittelten Werte der Pa-
tienten mit chronischer Polyarthrititis auf. Im übrigen konnten signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen sowie zwischen den medikamentös behandelten und den nicht therapier-
ten Gruppen der Patienten mit chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylopoetica in bezug auf die Erythemfläche, die Erythemdauer und die Infiltrationsdauer (drittes statistisches Verfahren) nicht nachgewiesen werden.

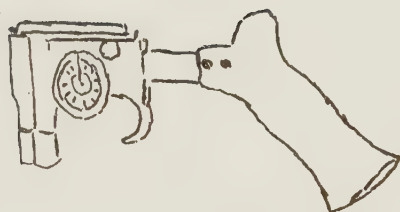


Abbildung 1

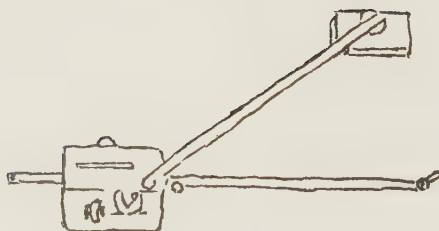


Abbildung 2

Varianzanalyse

Variable: Erythemfläche

Gruppe Nr.	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Zahl der Versuchs- personen = n
0	18.2400	10.7355	3.3949	10
1	28.0450	11.7381	2.6247	20
2	29.1750	13.9461	3.1184	20
3	30.6750	8.4379	1.9002	20
4	37.7067	23.1041	5.9654	15
5	44.8400	14.8619	4.6997	10
6	35.4200	14.2199	4.4967	10

Varianzanalyse - Tabelle

	FG	SAQ	MAQ	F - Wert
Zwischen den Gruppen	6	4629.7926	771.6321	3.7803
Innerhalb der Gruppen	98	20003.4978	204.1173	
Insgesamt	104	24633.2905		

Variable: Infiltrationsindex

Gruppe Nr.	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Zahl der Versuchs- personen = n
0	7.6200	1.5017	0.4749	10
1	9.9750	1.3757	0.3076	20
2	10.1050	1.9819	0.4432	20
3	9.8150	1.8670	0.4175	20
4	9.4800	1.8463	0.4767	15
5	14.7700	3.5293	1.1160	10
6	13.3900	3.3861	1.0708	10

Abbildung 3

Gruppe Nr.	Mittelwert	variable: Erythemdauer	Standardabweichung	Standardfehler	Zahl der Versuchspersonen = n
0	40.6000	8.9963	11.3063	2.8449	10
1	45.6000	11.3063	10.0964	2.5282	20
2	40.6000	10.0964	7.0569	2.2576	20
3	37.3000	7.0569	9.7101	1.5780	20
4	46.0000	9.7101	9.7434	2.5071	15
5	44.4000	9.7434	7.2296	3.0811	10
6	42.4000	7.2296		2.2862	10

Gruppe Nr.	Mittelwert	variable: Erythemdauer	Standardabweichung	Standardfehler	Zahl der Versuchspersonen = n
------------	------------	------------------------	--------------------	----------------	-------------------------------

Gruppe Nr.	Mittelwert	variable: Erythemdauer	Standardabweichung	Standardfehler	Zahl der Versuchspersonen = n
------------	------------	------------------------	--------------------	----------------	-------------------------------

Varianzanalyse - Tabelle

Gruppe Nr.	Mittelwert	variable: Infiltrationsdauer	Standardabweichung	Standardfehler	Zahl der Versuchspersonen = n
0	54.4000	7.9331	12.8943	2.5087	10
1	59.5000	12.8943	11.5070	2.8833	20
2	57.1000	11.5070	8.9036	2.5730	20
3	53.3000	8.9036	10.1924	1.9909	20
4	65.2000	10.1924		2.6317	15

Abbildung 3

Gruppe Nr.	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Zahl der Versuche personen = n
5	64.0000	8.9443	2.8284	10
6	65.0000	12.6930	4.0139	10
Varianzanalyse - Tabelle				
	df	SAQ	MAQ	F - Wert
Zwischen den Gruppen	6	2123.0571	353.8429	3.0494
Innerhalb der Gruppen	98	11371.8000	116.0388	
Insgesamt	104	13494.8571		

Abbildung 3 b

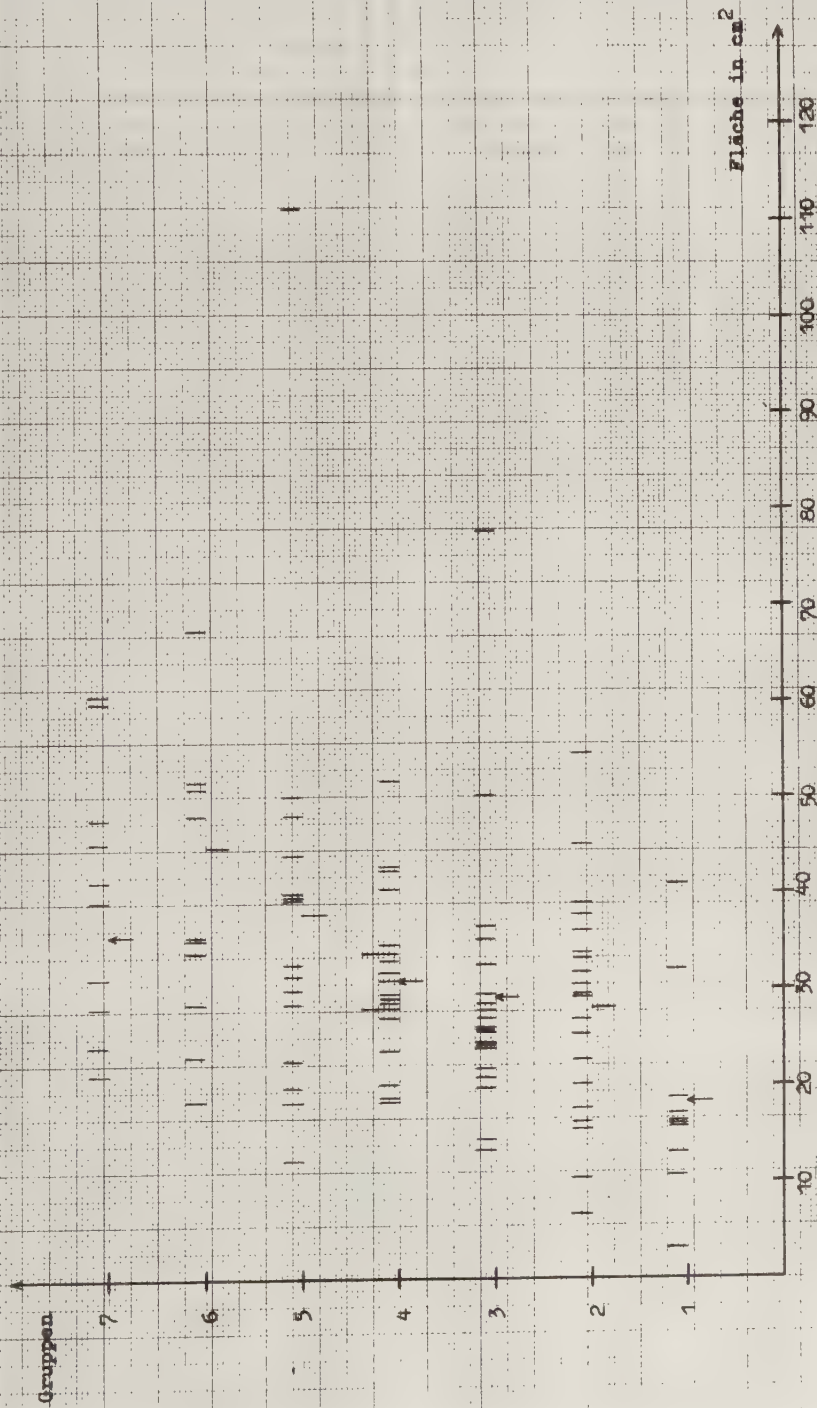


Abbildung 4: Darstellung der Flächenwerte für die Gruppen 1 bis 7 mittels Strichdiagramm:
 1 - Gesunde, 2 - Chronische Polyarthrit, medikamentös behandelt, 3 - Spondylitis ankylopoetica, 4 - degenerative Veränderungen der Wirbelsäule, 5 - Patienten mit chronischer Polyarthrit und zweimaliger Pyrexialinjektion, 6 - Patienten mit chronischer Polyarthrit ohne medikamentöse Therapie, 7 - Patienten mit Spondylitis ankylopoetica ohne medikamentöse Therapie

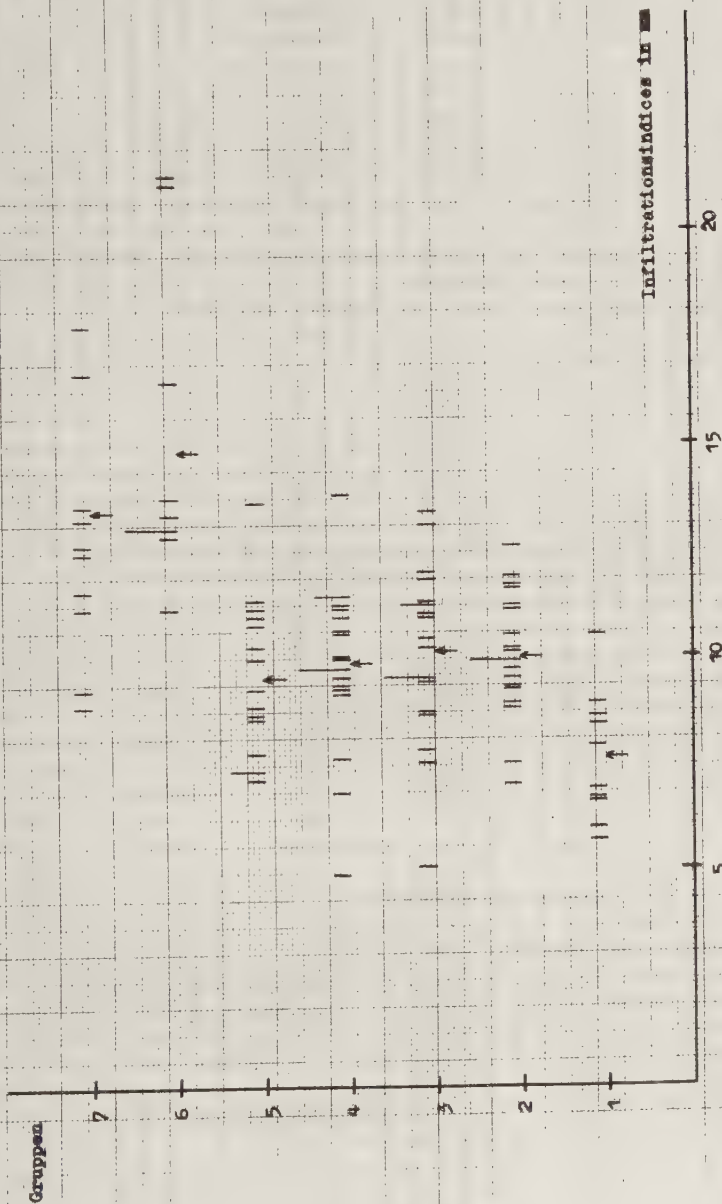


Abbildung 5: Darstellung der Infiltrationsindizes von Gesunden (1), von Patienten mit chronischer Polyarthritits (2), von Patienten mit Spondylitis ankylopoetica (3), von Patienten mit degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule (4), von Patienten mit chronischer Polyarthritits und Zweifacher Pyrexialinjektion (5), von Patienten mit chronischer Polyarthritits ohne medikamentöse Therapie (6) und von Patienten mit Spondylitis ankylopoetica ohne medikamentöse Therapie (7).

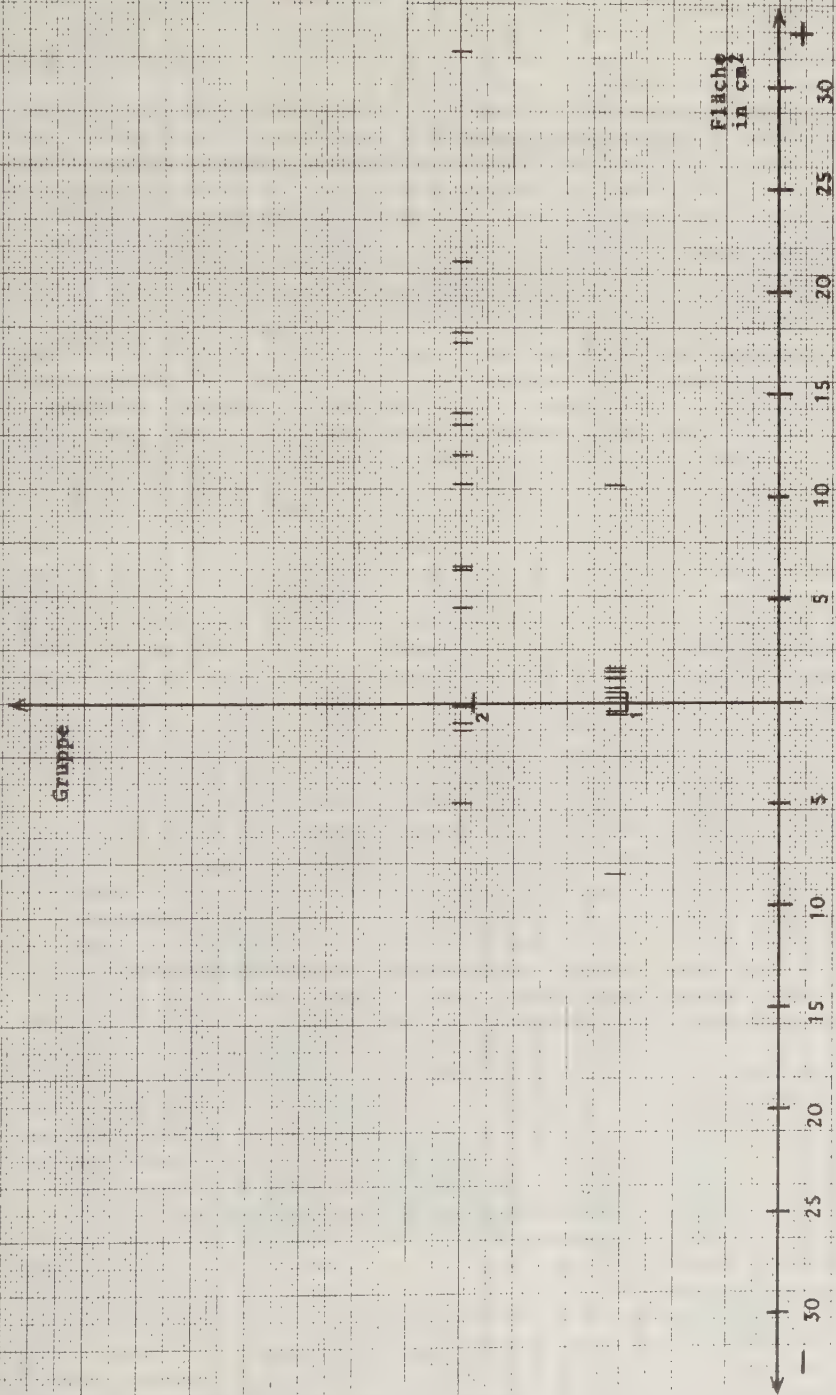


Abbildung 6: Darstellung der Flächendifferenzen für die Gruppen der Gesunden (1), der Patienten mit chronischer Polyarthritits und 2maliger Pyreteininjektion (2)

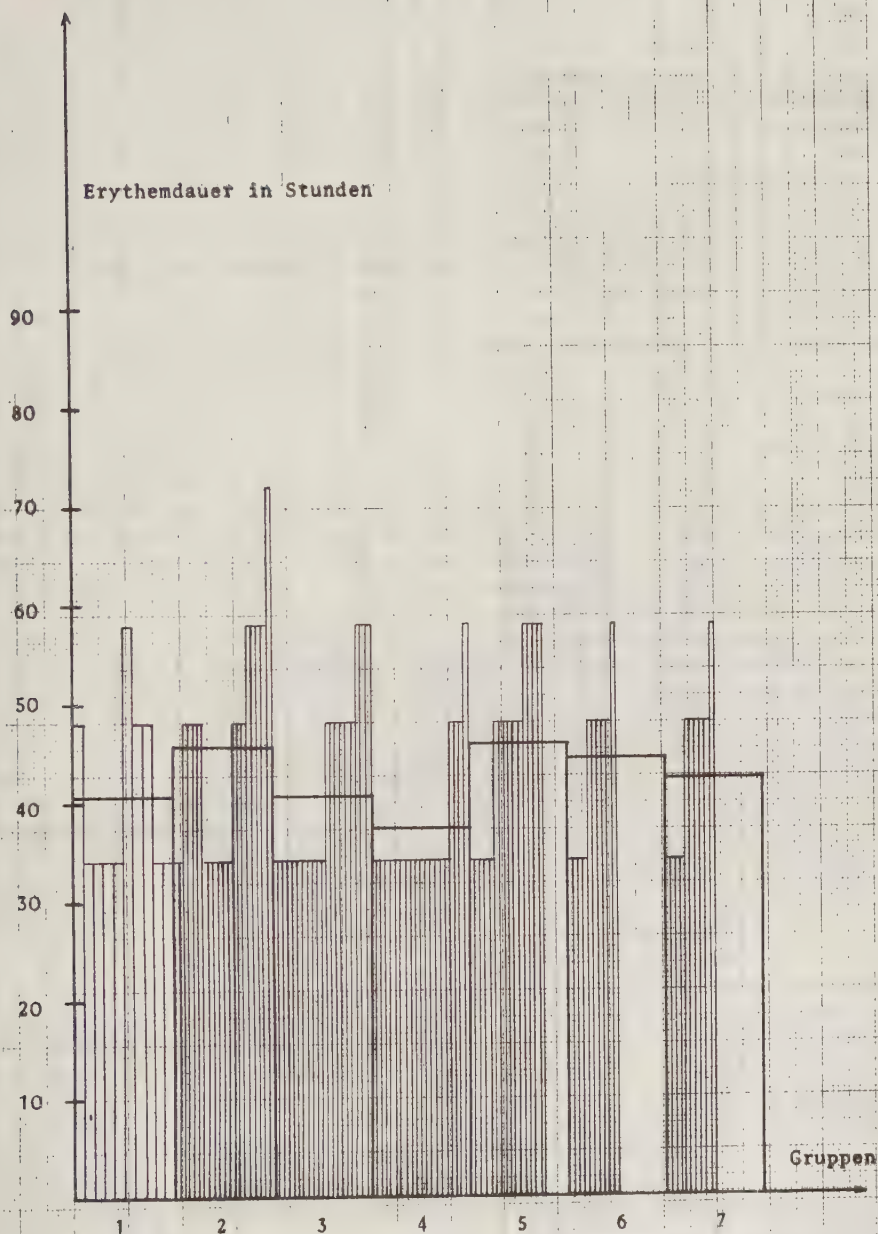


Abbildung 7: Darstellung der Mittelwerte für die Erythemdauer in bezug auf die Gruppen 1 bis 7 mit eingezeichneten Einzelergebnissen

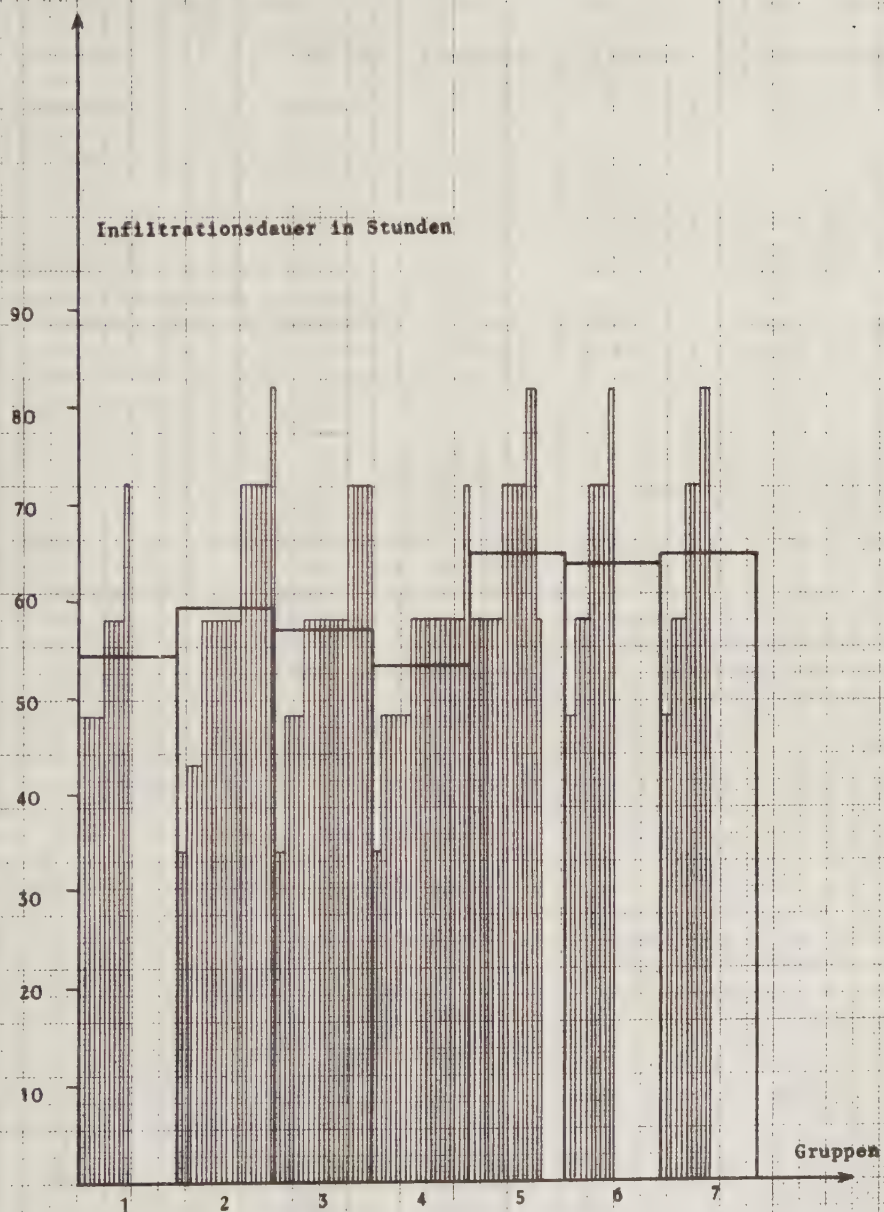


Abbildung 8: Darstellung der Infiltrationsdauer für die Gruppen 1 bis 7 mit eingezeichneten Einzelergebnissen

Darstellung der Erythemdauer für die sieben Gruppen
der untersuchten Probanden

Gruppe	Erythemdauer er in Std. bis 10 Std.	bis 24 Std.	bis 34 Std.	bis 48 Std.	bis 58 Std.	bis 72 Std.	bis 82 Std.
I			6	3	1		
II			8	7	4	1	
III		1	11	5	3		
IV			16	3	1		
V			5	6	4		
VI			4	5	1		
VII			4	5	1		

Infiltrationsdauer in Stunden	Darstellung der Infiltrationsdauer für die sieben Gruppen der untersuchten Probanden							n
	bis 10 Std.	bis 24 Std.	bis 34 Std.	bis 48 Std.	bis 58 Std.	bis 72 Std.	bis 82 Std.	
I				5	4	1		10
II			2	3	8	6	1	20
III			2	4	9	5		20
IV			2	6	11	1		20
V				1	7	5	2	15
I				2	3	4	1	10
I				2	3	3	2	10

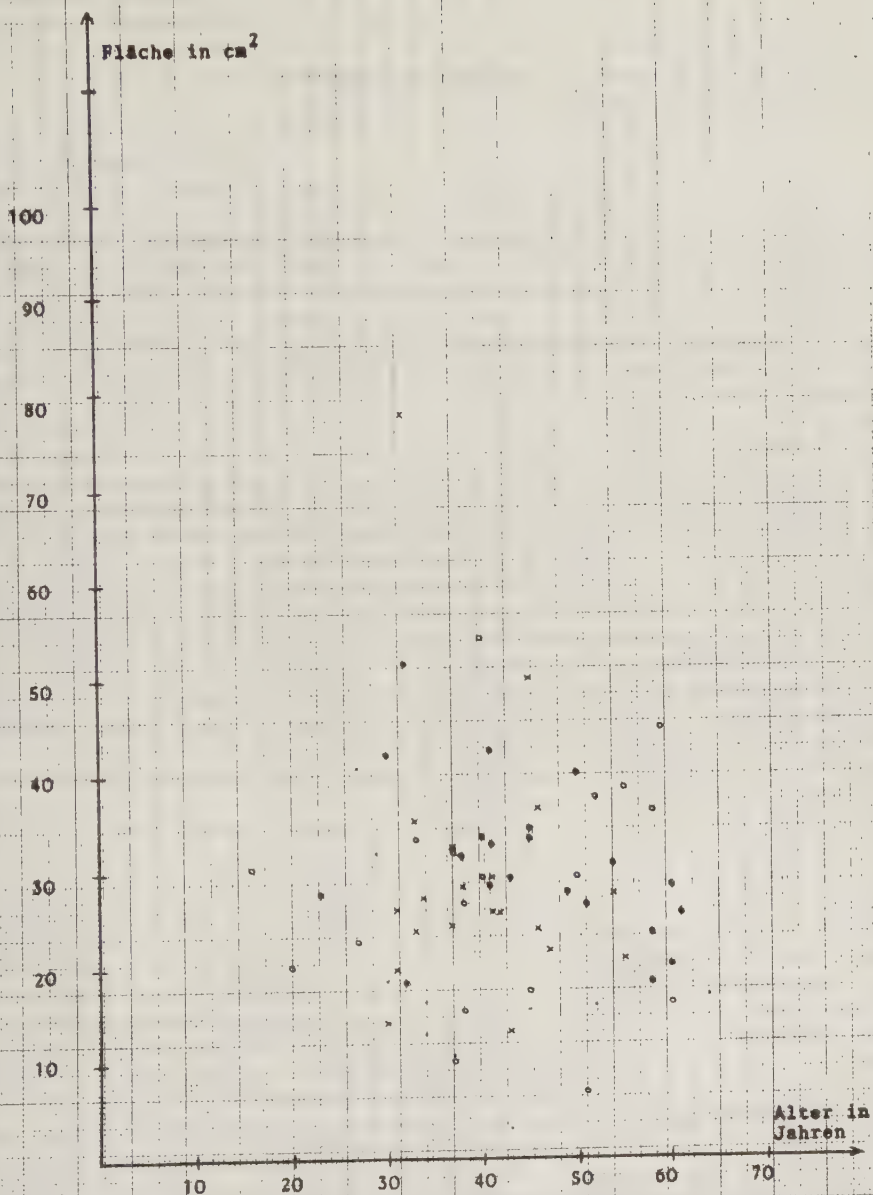


Abbildung 11: Darstellung der Beziehung zwischen Alter der Untersuchten und zugehöriger Erythemflächengröße: Gesunde: (.) ; Chronische Polyarthritis: (o) ; Spondylitis ankylopoetica: (x) ; degenerative Veränderungen der Wirbelsäule: ø

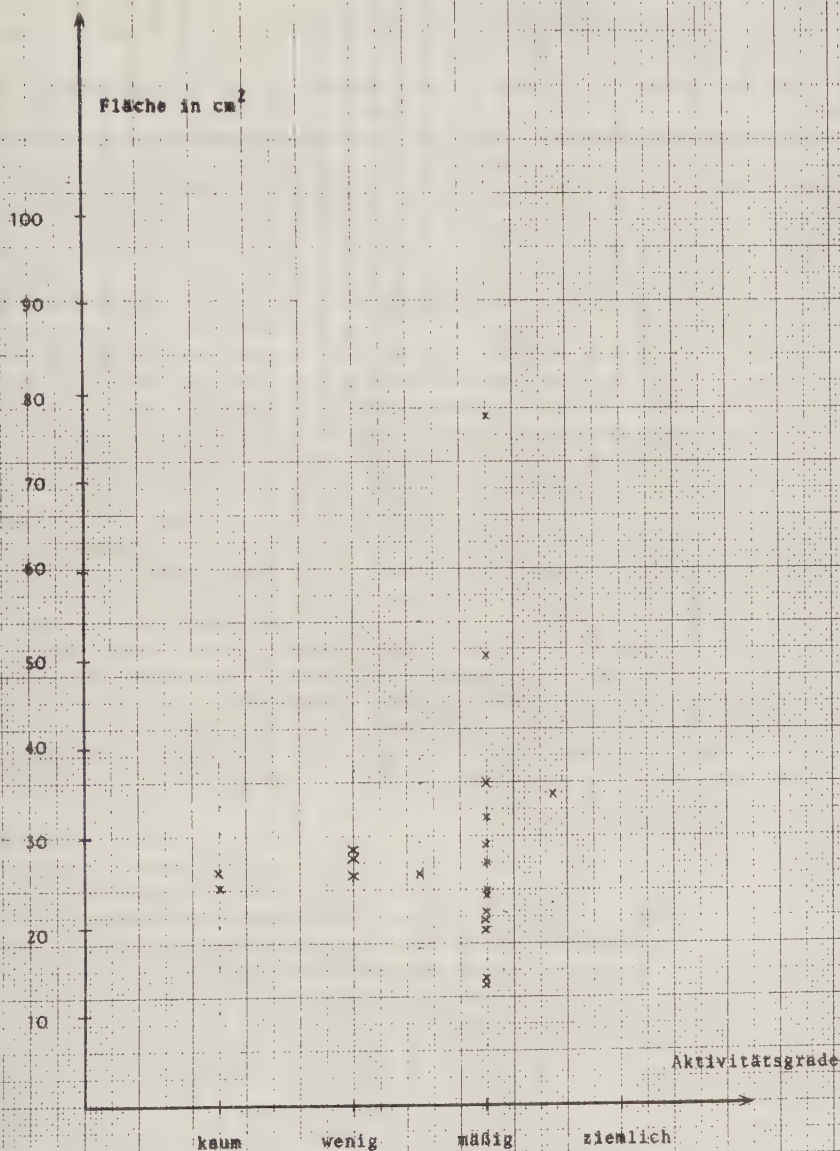


Abbildung 12: Darstellung der Beziehung zwischen der Aktivität der Erkrankten von Angehörigen der Gruppe 2 (.) und 3 (x) und der Erythemfläche

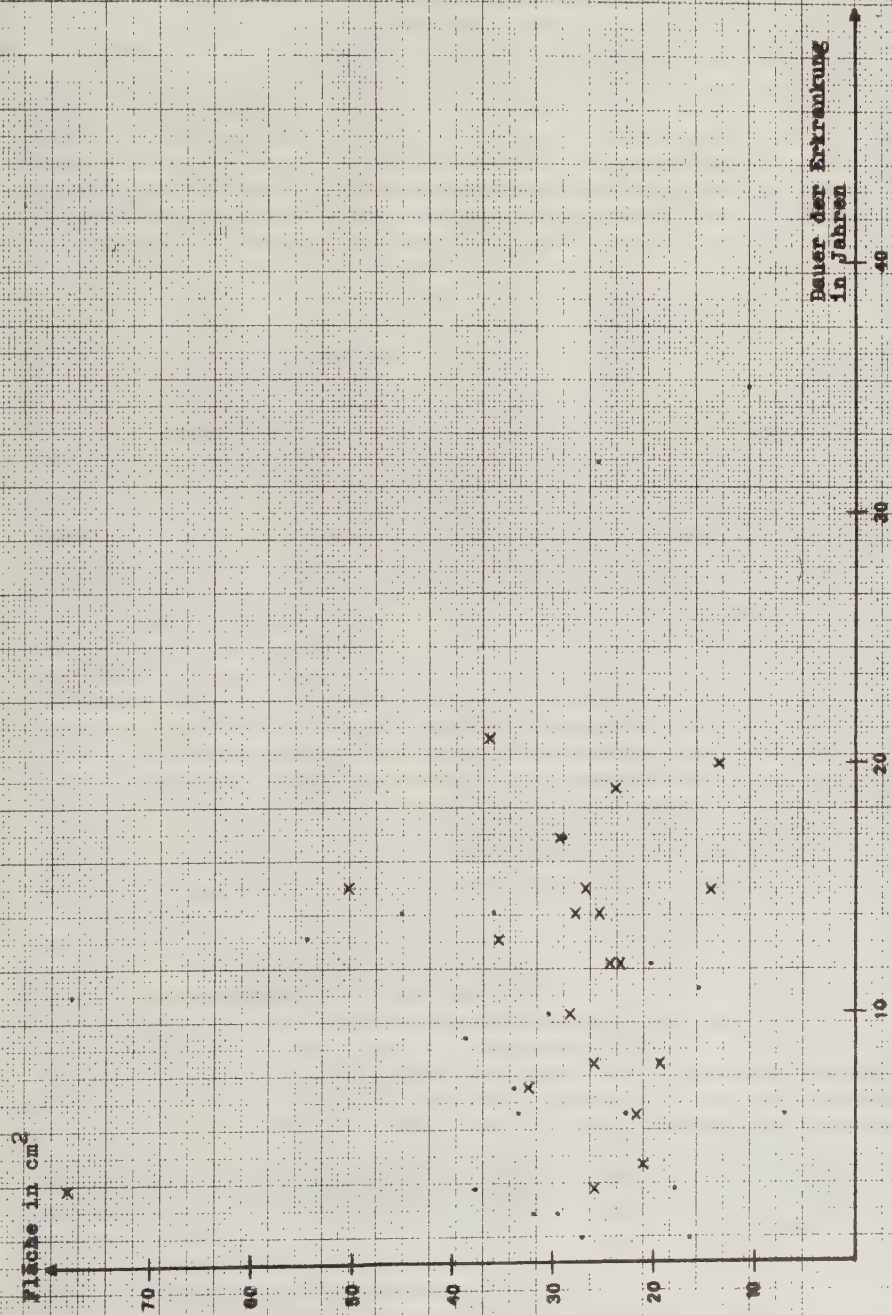


Abbildung 13: Darstellung der Beziehung zwischen der Dauer der Erkrankungen von Angehörigen der Gruppe 2 (x) und der Erythemsfläche

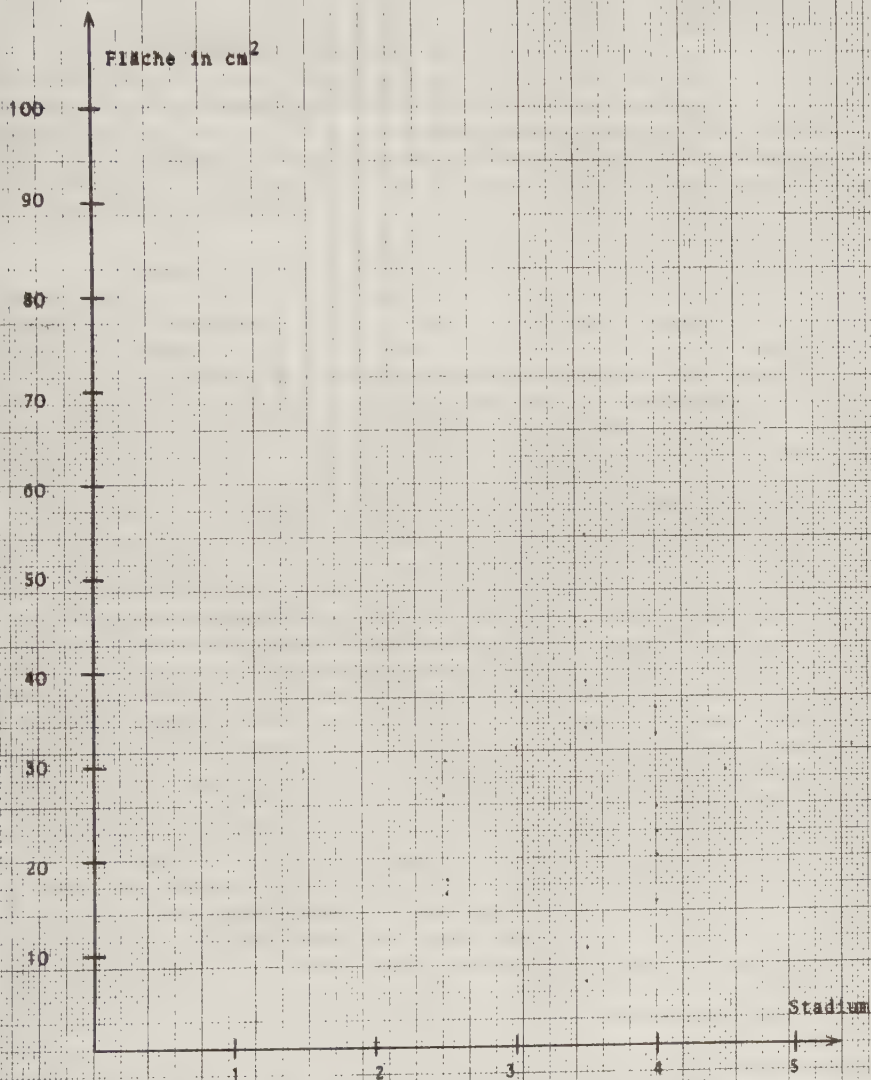


Abbildung 14: Darstellung der Beziehung zwischen dem Stadium der Erkrankung von Angehörigen der Gruppe 2 und der Erythemfläche

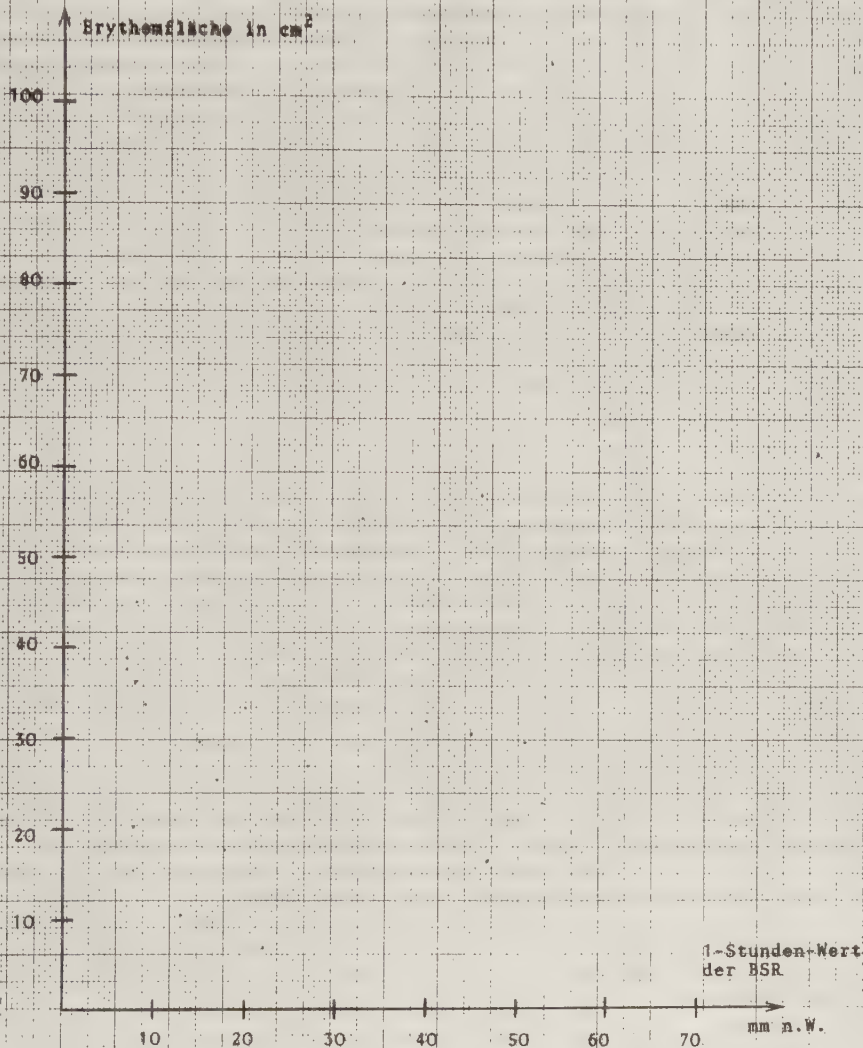


Abbildung 15: Darstellung der Beziehung zwischen dem 1-Stunden-Wert der Blutsenkungsreaktion von Angehörigen der Gruppe 2 und der Erythemfläche

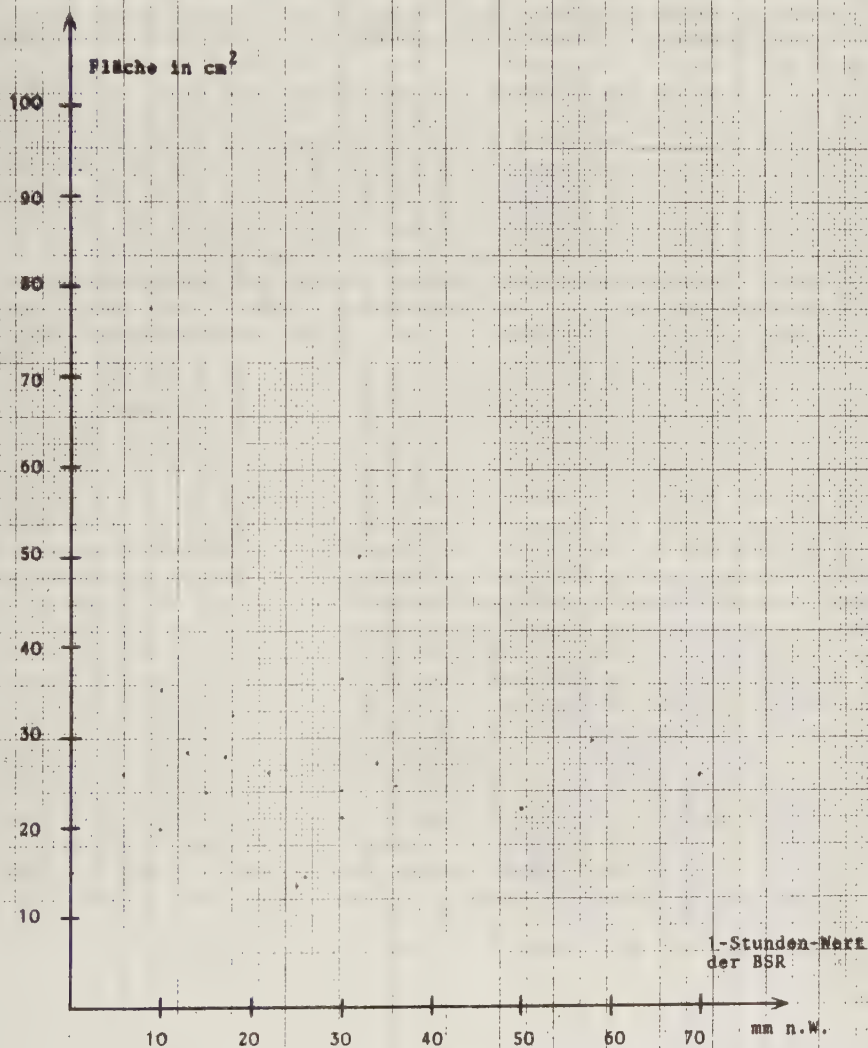


Abbildung 16: Darstellung der Beziehung zwischen dem 1-Stunden-Wert der Blutsenkungsreaktion der Angehörigen von Gruppe 3 und der Erythemfläche



Abbildung 17: Darstellung des F-Werts der einfachen Varianzanalyse zwischen sieben Gruppen pro Variable und Ergebnis des Tests nach Scheffé im Anschluß an die Varianzanalyse

Gruppen:	I	II	III	IV	V	VI	VII	F-Wert der Va- rianz- analyse	Variable
Mittel- werte	18,24	28,04	29,17	30,67	37,70	44,84	35,42	3,7803	
Gruppen									Ery- them- flä- che
I	0	9,80	10,93	12,43	19,46	26,60	17,18		
II	9,80	0	1,13	2,63	9,66	16,80	7,38		
III	10,93	1,13	0	1,50	8,53	15,67	6,25		
IV	12,43	2,63	1,50	0	7,03	14,17	4,75		
V	19,46	9,66	8,53	7,03	0	7,14	2,28		
VI	26,60	16,80	15,67	14,17	7,14	0	9,42		
VII	17,18	7,38	6,25	4,75	2,28	9,42	0		
Gruppen	I	II	III	IV	V	VI	VII		In- fil- tra- tions- index
Mittel- werte	7,62	9,97	10,10	9,81	9,48	14,77	13,39	13,5678	
Gruppen									
I	0	2,35 ^x	2,48 ^x	2,19 ^x	1,86	7,15	5,77		
II	2,35 ^x	0	0,13	0,16	0,49	4,80 ^x	3,42		
III	2,48 ^x	0,13	0	0,29	0,62	4,67	3,29 ^x		
IV	2,19 ^x	0,16	0,29	0	0,33	4,96	3,58		
V	1,86	0,49	0,62	0,33	0	5,29	3,91		
VI	7,15	4,80 ^x	4,67	4,96	5,29	0	1,38		
VII	5,77	3,42	3,29 ^x	3,58	3,91	1,38	0		

Abbildung 17 a:

Gruppen	I	II	III	IV	V	VI	VII	F-Wert der Varianz- analyse	Variable
Mittel- werte	40,60	45,60	40,60	37,30	46,00	44,40	42,40	1,9813	Ery- them- dauer
Gruppen I	0	5,00	0	3,30	5,40	3,80	1,80		
II	5,00	0	5,00	8,30	0,40	1,20	3,20		
III	0	5,00	0	3,30	5,40	3,80	1,80		
IV	3,30	8,30	3,30	0	8,70	7,10	5,10		
V	5,40	5,00	5,40	8,70	0	1,60	3,60		
VI	3,80	1,20	3,80	7,10	1,60	0	2,00		
VII	1,80	3,20	1,80	5,10	3,60	2,00	0		
Gruppen	I	II	III	IV	V	VI	VII		
Mittel- werte	54,40	59,50	57,10	53,30	65,20	64,00	65,00	3,0494	In- filtra- tions- dauer
Gruppen I	0	5,10	2,70	1,10	10,80	9,60	10,60		
II	5,10	0	2,40	6,20	5,70	4,50	5,50		
III	2,70	2,40	0	3,80	8,10	6,90	7,90		
IV	1,10	6,20	3,80	0	11,90	10,70	11,70		
V	10,80	5,70	8,10	11,90	0	1,20	0,20		
VI	9,60	4,50	6,90	10,70	1,20	0	1,00		
VII	10,60	5,50	7,90	11,70	0,20	1,00	0		

Abbildung 18: Überblick über die Größe der Mittelwerte, der Standardabweichung, der Spannweite und der Probandenzahl der einzelnen Gruppen für die Variablen Fläche, Infiltrationsindex, Erythem- und Infiltrationsdauer

Gruppe	Fläche	Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite	n
I		18,24	10,73	37,8	10
II		28,04	11,73	47,7	20
III		29,17	13,94	64,4	20
IV		30,67	8,49	33,3	20
V		37,70	23,10	98,8	15
VI		44,84	14,86	48,8	10
VII		35,42	14,21	39,2	10
Gruppe	Infiltrations-index	Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite	n
I		7,62	1,50	4,8	10
II		9,97	1,37	5,6	20
III		10,10	1,98	8,3	20
IV		9,81	1,86	8,9	20
V		9,48	1,84	6,5	15
VI		14,77	3,52	10,1	10
VII		13,39	3,38	8,9	10

Abbildung 18 a

Gruppe	Erythemdauer	Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite	n
I		40,60	8,99	24	10
II		45,60	11,30	38	20
III		40,60	10,09	34	20
IV		37,30	7,05	24	20
V		46,00	9,71	24	15
VI		44,40	9,74	24	10
VII		42,40	7,22	24	10
Gruppe	Infiltrationsdauer	Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite	n
I		54,40	7,93	24	10
II		59,50	12,89	48	20
III		57,10	11,50	38	20
IV		53,30	8,90	38	20
V		65,20	10,19	34	15
VI		64,00	8,94	34	10
VII		65,00	12,69	34	10

Literaturverzeichnis

- 1) Dennig, Helmut Lehrbuch der inneren Medizin, Band II, 2. Auflage, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1969
- 2) Fenton, Meryl, M. Adjunct Treatment of Certain Allergies Responding Unsatisfactorily to Conventional Therapy, Annals of Allergy, Heft 11, Seite 336 ff., Mai/Juni 1953
- 3) Feyen, H.,
Hiemeyer, Volker,
Heilmeyer, Ludwig Untersuchungen zur Allophlogistie mit Hilfe des Lipopolysaccharid- Hauttests, Medizinische Klinik 1968, Seite 1030 ff., Verlag Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, 1968
- 4) Feyen, H.,
Hiemeyer, Volker Untersuchungen zur Allophlogistie mit Hilfe des Lipopolysaccharid- Hauttests, 3. Mitteilung: Die veränderte Entzündungsbereitschaft bei Patienten mit malignen Tumoren und Hämoblastosen, Mitteilungen des Zentrums der Inneren Medizin der Universität Ulm, Medizinische Klinik 1968, Seite 2050 ff., Verlag Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, 1968
- 5) Feyen, H.,
Hiemeyer, Volker Untersuchungen zur antiphlogistischen Wirkung einer Kombination von Dexamethason, Pyrazolon und Vitamin B₁₂, Arzneimittel-Forschung, Heft 21(1971), Seite 39 ff., Editio Cantor, Aulendorf
- 6) Fröhlich, Werner, D.,
Becker, Johannes Forschungsstatistik, Grundmethoden der Verarbeitung empirischer Daten, für Psychologen, Biologen, Pädagogen und Soziologen, Bouvier- Verlag Herbert Grundmann, Bonn, 1971
- 7) Golding, Douglas, N. Rheumatische Erkrankungen, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1971
- 8) Heilmeyer, Ludwig Die Allophlogistie, Deutsche Medizinische Wochenschrift 1964 (Heft 89), Seite 1537 ff.

- 9) Hiemeyer, Volker Studies of Experimentally Induced Inflammation in Patients with Acute and Chronic Inflammatory Diseases, Rheumatoid Arthritis, Colloquia Geigy, Seite 209 ff., Academic Press, London, New York, 1971
- 10) Hiemeyer, Volker Vergleichende Untersuchungen zur antiphlogistischen Wirkung des Nikotinsäureamido- Phenylldimethylpyrazolon und seiner Kombination mit Prednison, Medizinische Klinik, 1963 (58. Jahrgang), Seite 838 ff.
- 11) Hiemeyer, Volker Beitrag zur antiphlogistischen Wirkung von Tanderil, Butazolidin und Delta- Butazolidin, Medizinische Klinik, 1963, Seite 2095 ff.
- 12) Hiemeyer, Volker, Feyen, H. Beeinflussung der experimentellen Entzündung durch Indometacin beim Menschen, Arzneimittel- Forschung, Nr. 11 a (21. Jahrgang), Seite 1799 ff.
- 13) Honegger, Heinrich Der Pyrexal- Hauttest bei entzündlichen Augenerkrankungen, Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1962, Seite 711 ff.
- 14) Kreyszig, Erwin Statistische Methoden und ihre Anwendungen, Verlag Vandenhoeck & Rupprecht, Göttingen, 1972
- 15) Mason, Michael, Currey, M.L.F., Zinn, Wilhelm, M. Einführung in die klinische Rheumatologie, Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1973
- 16) Mc Collough, Celeste, Atta, Loche von Statistik programmiert, Verlag Julius Beltz, Weinheim, Berlin, Basel, 1970
- 17) Rassner, Gernot, Ständer, Markward, Balda, Bernd-Rüdiger Allophlogistie bei Psoriasis vulgaris, Der Hautarzt, 1972, Seite 445 ff.
- 18) Sachs, Lothar Statistische Methoden, Springer- Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1970
- 19) Voit, Kurt und Gamp, Alfons Der Rheumatismus, Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart, 1958
- 20) Mitteilung der Dr. A. Wander AG, Bern, März 1955

Lebenslauf

Am 10. Februar 1941 wurde ich, Renate Schmidt, als zweites Kind des Beamten Robert Schmidt und seiner Ehefrau Henny in Berlin geboren. Nach Abschluß der Volksschule besuchte ich in St. Goarshausen das Staatlich-Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium, an dem ich am 20. Februar 1961 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester desselben Jahres begann ich an der Universität Mainz das Studium der Humanmedizin. Am 19. Dezember 1968 legte ich das Staatsexamen mit der Note "gut" in Mainz ab. Die Medizinalassistentenzeit begann ich am 15. Januar 1969 mit einer psychiatrischen Tätigkeit in der Landesnervenklinik Alzey, in der ich neun Monate lang arbeitete. Vom 1. November 1969 bis 28. Februar 1970 leistete ich meine chirurgische Pflichtzeit im Krankenhaus Marienhof, Koblenz, ab. Vom 1. März 1970 bis Ende April des gleichen Jahres war ich in der gynäkologischen, anschließend, bis zum 31. August 1970, in der inneren Abteilung des Hospitals zum Heiligen Geist in Boppard beschäftigt. Nach zweieinhalbmonatiger aushilfsweiser Tätigkeit in der Gynäkologie des Krankenhauses St. Marienwörth, Bad Kreuznach, arbeitete ich vom 1. Januar 1971 bis 28. Februar 1974 als Stationsärztin in der Klinik für Rheumakranke in Bad Kreuznach. Seit dem 1. Januar 1975 bin ich im Gesundheitsamt der Stadt Wiesbaden angestellt. Am 20. Dezember 1971 heiratete ich den Regierungskriminaldirektor Dr. Wolfgang Steinke.

